

LA TOXICITÉ ET L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DU CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Mars 1919

PAR

André ROMIEU

Né à Narbonne (Aude), le 7 septembre 1889

MÉDECIN AIDE-MAJOR DE 1^{re} CLASSE

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER (Concours de 1909)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (Concours de fin de 4^e année, 1912)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

VIRES, professeur, *Président.*

DERRIEN, professeur,

GALAVIELLE, agrégé,

CABANNES, agrégé,

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1919

LA TOXICITÉ
ET L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE
DU
CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

DU MÊME AUTEUR

Histologie

Sur les mouvements intracytoplasmiques des mitochondries
Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 18 mars 1911,
t. LXX, p. 414 .

Recherches sur la physiologie des mitochondries. Essai d'histo-
physiologie générale. (Mémoire présenté au concours pour le prix
Swiecicki.) Montpellier, juillet 1911 [En collaboration avec Marc
Romieu.]

Anthropologie

Lésions pathologiques sur des squelettes de l'âge du bronze.
(Fouille de la grotte de Meyrueis) *Montpellier-Médical*, 16 juin
1912, n° 24, 2^e série, pp. 583 590. [En collaboration avec Marc
Romieu.]

Dimensions de l'appendice humain. *Montpellier-Médical*, 13 juin
1913. t. XXXVII, page 182. [En collaboration avec Marc Romieu.]

LA TOXICITÉ

ET L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

DU

CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Mars 1919

PAR

André ROMIEU

Né à Narbonne (Aude), le 7 septembre 1889

MÉDECIN AIDE-MAJOR DE 1^{re} CLASSE

DÉCORÉ DE LA CROIX DE GUERRE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER (Concours de 1909)

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE (Concours de fin de 4^e année, 1912)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

{	VIRES, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
	DERRIEN, professeur,		
	GALAVIELLE, agrégé,		
	CABANNES, agrégé,		



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
Rue Ferdinand-Fabre et Quai du Verdanson

1919



PERSONNEL DE LA FACULTE

Administration

MM. MAIRET (✱).....	DOYEN.
SARDA.....	ASSESSEUR.
IZARD.....	SECRETAIRE.

Professeurs

Clinique chirurgicale.....	MM. TEDENAT (O ✱)
Clinique médicale.....	CARRIEU (✱).
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✱).
Physique médicale.....	IMBERT (✱).
Botanique et histoire naturelle médicales.....	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE (O ✱).
Clinique ophtalmologique.....	TRUC (O ✱).
Physiologie.....	HEDON (✱).
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP (✱).
Anatomie.....	GILIS (✱).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ESTOR.
Médecine légale et toxicologie.....	SARDA (✱).
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL (✱).
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOSC.
Hygiène.....	BERTIN-SANS (H).
Clinique médicale.....	RAUZIER (✱).
Clinique obstétricale.....	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale.....	VIRES (✱).
Anatomie pathologique.....	MASSABAU (✱).
Chimie médicale.....	DERRIEN.
Microbiologie.....	N...

Professeurs adjoints : MM. DR ROUVILLE, MOURET.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeur honoraire : M. E. BERTIN-SANS (✱).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique.....	MM. DR ROUVILLE, prof.-adj.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURET, prof.-adj.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.....	VEDEL, agr. l. (ch. de c.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU (O ✱) a.l. (ch. de c.)
Médecine opératoire.....	SOUBEYRAN ✱, a.l. (c. c.)
Pathologie externe.....	RICHE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.....	EUZIERE, agrégé.
Accouchements.....	P. DELMAS, agrégé.
Accouchements.....	DESMONTS. (ch. de c.)
Matière médicale.....	CABANNES, agrégé.
Stomatologie.....	N...

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. ROGER.
GRYNFELT (✱).	P. DELMAS.	ETIENNE.
LEENHARDT.	RUZIERE.	LISRONNE.
GAUSSEL (✱ ✱).	J. DELMAS (✱).	PECH (ch. d'agrég.).
RICHE.	RIMBAUD.	

Examineurs de la thèse

MM. VIRES, professeur, président.	MM. GALAVIELLE, agrégé.
DERRIEN, professeur.	CABANNES, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

qui restera toujours pour moi le vivant
exemple du dévouement et du devoir.

*Hommage de respectueuse gratitude et
de piété filiale.*

A MA MÈRE

qui, grâce à son érudition scientifique
peu commune et à ses prodigieuses
connaissances linguistiques, a remar-
quablement traduit pour moi tous les
travaux étrangers, anglais, italiens, espa-
gnols et allemands, et a été dans la
rédaction de ce travail ma collaboratrice
de tous les instants.

*Faible témoignage d'affection reconnais-
sante et d'admiration.*

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MES GLORIEUX CAMARADES DE L'ARMÉE FRANÇAISE D'ORIENT

MORTS

dans le lointain désert de Macédoine

A ROMIEU.

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. SARDA

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE ET DE DÉONTOLOGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Je dédie cette thèse,
En respectueux hommage de ma reconnaissance, pour l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIRE

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE ET DE MATIÈRE MÉDICALE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL GÉNÉRAL
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

dont j'ai hautement apprécié pendant plusieurs années le lumineux enseignement, qui m'a toujours guidé de ses précieux conseils et qui, malgré l'imperfection de ce modeste travail, m'a fait l'insigne honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de ma profonde gratitude.

A MON JURY DE THÈSE

A TOUS MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER
et en particulier à
MESSIEURS LES PROFESSEURS FORGUE ET TRUC

Respectueux et reconnaissant hommage.

A. ROMIEU.

AVANT-PROPOS

« Nous sommes la génération sacrifiée », affirmait, dès 1912, dans l'*Appel des Armes*, le jeune et héroïque lieutenant Psichari. Le petit-fils de Renan prophétisait juste ; plusieurs années avant la Guerre, il prévoyait déjà que notre génération abandonnerait tout pour aller au secours de la Patrie menacée. Beaucoup de nos camarades ont donné généreusement leur vie sur les champs de bataille de France et d'Orient. Tous, nous étions prêts à donner la nôtre allègrement, mais à certains Elle n'a demandé que le sacrifice de leur carrière, de leurs ambitions, de leurs rêves d'avenir. Je suis de ceux-là. Après tant d'années passées sous les armes, il ne me restait plus qu'à accomplir ce grand devoir : m'efforcer d'achever en hâte mes études à jamais mutilées.

C'est pourquoi je viens, aujourd'hui, chers Maîtres, clôturer brusquement, par cette émouvante cérémonie, une éducation scientifique que j'aurais désirée plus longue et plus complète. Avant de repartir encore une fois pour les armées, je me présente donc devant vous sous l'uniforme militaire que je n'ai pas quitté depuis sept ans, en vous demandant de juger avec bienveillance ce travail, dont les imperfections dépendent plus des circonstances que de ma propre volonté, et dont l'élaboration fut si étroitement liée à ma carrière militaire.

*
* *

C'est, il y a juste deux ans, en Macédoine Serbe, alors que nous campions sur les pentes désolées du mont Kaïmak-glan, que j'eus pour la première fois l'idée d'étudier *l'émeline*. Au cours d'une de ces terribles épidémies de dysenterie amibienne qui firent tant de ravages dans notre armée d'Orient, j'eus l'occasion d'employer largement ce médicament que je ne connaissais encore que fort imparfaitement. Je vis tout de suite qu'il donnait des résultats immédiats surprenants, mais je constatai aussi qu'il était souvent mal toléré et difficile à manier. Malgré mon désir, il m'était à peu près impossible de me perfectionner dans son étude, étant seul médecin dans un petit camp isolé, sommairement installé sous la tente, au fond du grand désert macédonien, à plus de 150 kilomètres de Salonique.

Lorsque, à la fin de juillet 1917, un navire-hôpital me ramena en France, malade et épuisé, je me promis d'entreprendre, dès que mes forces me le permettraient, l'étude du merveilleux alcaloïde, qui avait sous mes yeux, dans l'insalubre Macédoine, sauvé tant de vies humaines.

Je confiai mon idée à M. le professeur Sarda, qui l'approuva et m'ouvrit généreusement son laboratoire. Au moment même où j'allais commencer mes expériences, j'en fus brusquement empêché par une affectation inattendue à Rodez, où je fus attaché, comme médecin traitant, à l'hôpital complémentaire n° 22 (centre spécial des maladies gastriques et intestinales). J'eus l'heureuse fortune d'y rencontrer, comme médecin chef, le distingué docteur Bousquet, ancien chef de clinique médicale de Montpellier, qui me confia le *service des dysentériques*. C'était pour moi un magnifique champ d'étude.

Le docteur Bousquet et M. le professeur Vires, qui venait inspecter mon service comme médecin-chef du secteur médical, m'aidèrent constamment de leurs précieux conseils. Malheureusement, mes expériences cliniques furent trop tôt interrompues par ma nomination dans un dépôt régimentaire et, ensuite, dans une exploitation minière. J'essayai de faire quelques expériences de laboratoire, mais le matériel me manquait et mon outillage était forcément très incomplet.

Peu de temps après, je revins au front français reprendre ma place, tout heureux de pouvoir assister à la gigantesque et ultime bataille qui devait nous donner la Victoire. J'emportais avec moi mes dossiers, qui connurent l'humidité des cagnas et la poussière des maisons bombardées. Au milieu de janvier dernier, une circulaire ministérielle me rappela à Montpellier pour une période de six mois, afin d'y terminer mes études. Je croyais pouvoir enfin travailler librement ; un service hospitalier absorbant occupa la plus grande partie de mon temps. C'est alors que j'appris que la période accordée venait d'être subitement réduite à trois mois et que je devais retourner aux armées, le 1^{er} avril au plus tard. Je fus donc obligé de terminer hâtivement ce travail, avant qu'il fût aussi nourri et fouillé que je l'aurais voulu. Si j'ai donné tous ces détails, c'est pour que l'on saisisse à quelles difficultés matérielles j'ai dû faire face et pour que l'on ne me reproche pas trop de n'avoir fait qu'un nombre limité d'expériences de laboratoire, alors que ce sujet en eût peut-être exigé davantage. Je n'ai point eu l'intention de faire une étude définitive, j'ai fait une mise au point de la question de l'émétine, en m'efforçant surtout d'exposer les résultats des importants travaux de Guglielmetti (de Buenos-Aires), encore peu connus en France. J'ai émis quelques idées personnelles, ouvert certains chapitres nouveaux, en faisant ressortir tout ce qui est encore hypothétique ou inconnu, de

façon à faciliter la tâche des chercheurs plus favorisés que moi.

Je veux, avant de terminer, exprimer toute ma gratitude à M. le professeur Astruc, de l'Ecole de pharmacie de Montpellier, qui m'a toujours prodigué les conseils les plus éclairés et qui m'a obligeamment procuré toute la documentation nécessaire à la rédaction de la partie chimique de cette étude. Je remercie aussi très vivement M. le professeur Vires et M. le docteur Bousquet, qui m'ont guidé dans mes recherches cliniques, ainsi que MM. Boulanger-Dausse et C^{ie}, qui m'ont généreusement fourni les alcaloïdes que j'ai employés dans mes expériences.

LA TOXICITÉ

ET L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

DU

CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

Historique

Nous n'avons pas l'intention de faire l'historique complet de l'ipécacuanha, de ses alcaloïdes et de l'émétine en particulier; cela nous entraînerait trop loin. Il nous paraît utile cependant de donner, comme introduction à cette étude, un tableau chronologique très succinct des principaux faits et des travaux les plus importants qui se sont succédé sur cette question afin de faire mieux saisir l'évolution des idées et l'enchaînement des progrès scientifiques.

Pour simplifier un sujet aussi touffu, il nous paraît logique de diviser en trois périodes l'histoire médicale de l'ipéca et de ses dérivés, en nous basant sur la date des découvertes chimiques capitales. La première période sera celle pendant laquelle la drogue complète fut seule utilisée; la seconde débutera à l'apparition de l'*émétine brune*, de Pelletier, et la troisième s'ouvrira lorsque Paul et Cownley isolèrent l'*émétine pure* de ce mélange d'alcaloïdes.

PREMIÈRE PÉRIODE

(*Ipéca complet*)

1° *Apparition de la drogue.* — xvi^e siècle. Avant la conquête portugaise, les indigènes du Brésil utilisent déjà la racine d'ipécacuanha comme vomitif et comme antidysentérique.

1618. Guillaume Pison (de Leyde) fait publier, à Amsterdam, par Jean de Laët, ses observations sur le traitement de la dysenterie par l'ipéca, à l'instar des Brésiliens, et introduit la drogue en Europe.

1686. Un marchand nommé Garnier apporte, en France, une provision de la « racine brésilienne » et en fait cadeau à son médecin Helvétius. Louis XIV autorise son emploi à l'Hôtel-Dieu. Le Dauphin est guéri de la dysenterie par la nouvelle méthode. Le roi donne en récompense à Helvétius mille louis d'or et le privilège exclusif de la vente de la drogue.

2° *Étude botanique.* — 1694. Pierre Pomet entreprend l'étude botanique de l'ipécacuanha. Il est suivi par Vandellé (1771), Tusac (1800), Linné fils et Gomez (1801).

1804. De Candolle, Richard (1818), Virey (1820), Saint-Hilaire (1824) attribuent aux ipécas leur vraie place dans la nomenclature.

1872. Planchon (de Montpellier) sépare deux espèces d'ipéca strié, le majeur et le mineur.

1888. Jacquemet (thèse de Lyon) fait une remarquable étude d'ensemble des ipécacuânhas.

3° *Étude clinique.* — xvi^e siècle. Pison, Legras et Helvétius préconisent l'ipéca comme spécifique de la dysenterie.

1782. Désormeaux en fait le spécifique de la fièvre puerpérale; Thomson et Crillen (1788), de la fièvre intermittente. On l'utilise contre la peste et pour chasser le tænia.

1850. Broussonnet (de Montpellier) le préconise dans le traitement de la pneumonie et de la broncho-pneumonie.

1851. Delioux de Savignac, après Segond de Cayenne, rétablit la méthode de l'ipéca à la brésilienne dans le traitement de la dysenterie.

1855. Béranguier et Dutroulau en font la base du traitement de l'hépatite des pays chauds.

1862. Pécholier (de Montpellier) étudie ses propriétés contro-stimulantes et antiphlogistiques.

1874. Chouppe le préconise en lavement dans le traitement de la diarrhée des phthisiques.

DEUXIÈME PÉRIODE

(*Éméline impure*)

1^o *Étude chimique.* — 1817. Pelletier et Magendie, en épuisant la poudre d'ipéca par l'éther et l'alcool, en évaporant au bain-marie et en traitant par l'alcool après macération avec le carbonate de baryte, obtiennent l'*éméline brune*, principe actif de la drogue, de nature alcaloïdique.

1823. Pelletier et Dumas purifient l'*éméline brune* et obtiennent l'*éméline blanche* en substituant la magnésie calcinée à la baryte.

1823. Klingsmann, Vauquelin (1823), Lefort, Altfield (1869), Glénard (1875), Lefort et Wurtz (1877); Power (1878) font sur l'*éméline blanche* d'importantes recherches chimiques.

1879. Von Podwyssotzki améliore la préparation de l'émétine blanche en utilisant le perchlorure de fer et le carbonate de soude.

1889. Florence et Glénard ont l'idée que l'émétine blanche n'est pas un produit pur.

1894. Paul et Cownley tirent de l'émétine blanche deux alcaloïdes distincts : l'*émétine* et la *cépheline*. Ils séparent ces deux bases en se basant sur l'insolubilité de l'émétine et la solubilité de la cépheline dans la soude caustique.

2° *Etude physiologique.* — Pelletier et Magendie montrent par des expériences sur le chat, le chien et l'homme que c'est à l'*émétine brune* que l'ipéca doit ses propriétés médicales. Ils attribuent au nouveau médicament une action vomitive, purgative et narcotique et montrent qu'il a une action inflammatoire spéciale sur le parenchyme pulmonaire et la muqueuse intestinale.

1854. Percy, Schroff et Schuchardt (1856) reprennent ces expériences.

1862. Pécholier (de Montpellier) étudie l'*émétine impure* sur les animaux de laboratoire. Il signale l'action dépressive sur le cœur, l'action hypothermique générale, la disparition du glucose du foie.

1869. Dyce Duckworth vérifie ces constatations et montre que l'émétine ne produit pas de vomissements chez le chat après vagotomie.

1873. D'Ornellas ne confirme pas les conclusions de Duckworth, mais précise les expériences de Pécholier et étudie l'élimination de l'émétine blanche.

1874. Choupe, qui entre dans les vues de d'Ornellas, étudie l'action spéciale de l'émétine sur l'intestin, qui se

manifeste d'abord par une anémie et ensuite par une congestion.

1874. Polichronie étudie l'émétine comme vomitif et antidiarrhéique ; mais, comme Duckworth, nie la possibilité du vomissement chez l'animal émétiné après section des pneumogastriques.

1879. Von Podwyssotzki, avec de l'émétine blanche obtenue par un procédé personnel, reprend les expériences précédentes. Il aboutit à des conclusions analogues, mais affirme qu'il n'a jamais pu constater d'émétine dans les matières vomies chez les animaux ayant reçu des injections hypodermiques de ce toxique.

1881. Le professeur Grasset et Amblard (de Montpellier) font sur la grenouille de remarquables expériences sur l'antagonisme de l'émétine blanche et de l'atropine.

3^e *Etude clinique.* — Pendant que les chimistes et les physiologistes se livrent à toutes ces importantes expériences, les cliniciens semblent se désintéresser de l'*émétine impure* en thérapeutique humaine. Ils continuent à employer le vieil ipéca complet. Ils semblent redouter le puissant pouvoir vomitif de l'émétine de Pelletier.

1890. Manaud, Harris, Smila préconisent l'ipéca déémétiné dans le traitement de la dysenterie tropicale.

TROISIÈME PÉRIODE

(*Emétine pure*)

1^o *Etude chimique.* — 1894. Paul et Cownley retirent de l'émétine impure de Pelletier deux alcaloïdes distincts qu'ils nomment : l'*émétine* (malgré l'absence de pouvoir vomitif) et la céphéline.

1895. Ces deux mêmes chimistes anglais isolent de l'émétine impure un troisième alcaloïde : la *psychotrine*.

1914. Carr et Pyman, en Angleterre, Hesse, en Allemagne, reprennent l'étude détaillée des trois alcaloïdes de l'ipéca.

1917. Pyman retire de l'ipéca deux nouveaux alcaloïdes existant en petite quantité : la *méthylpsychotrine* et l'*émétamine*.

1917. François et Million exposent une nouvelle méthode pour déceler ces alcaloïdes dans l'urine.

2° *Etude physiologique*. — 1894. Paul et Cownley montrent que c'est à la céphéline que l'ipéca doit son pouvoir vomitif.

1895. Ils montrent que la psychotrine est sans action physiologique nette.

1902. Robert, en Allemagne, Lordin, en France, confirment ces assertions.

1901. Le professeur Maurel étudie la toxicité de l'émétine, son pouvoir vaso-constricteur, son action sur le sang, et découvre son pouvoir analgésique local.

1902. Le même auteur montre que les lois générales sur les substances toxiques s'appliquent à l'émétine.

1914. Le professeur Maurel explique les actions diverses de l'émétine sur l'organisme animal et en tire des conclusions sur son emploi en thérapeutique.

1916. Guglielmetti publie, à Buenos-Aires, un travail considérable sur l'étude physiologique du chlorhydrate d'émétine.

1917. Dalimier reprend sur quelques animaux l'étude de la toxicité immédiate de l'émétine.

1917. Mery et Million étudient sa toxicité accumulative.

3^e *Etude clinique.* — L'émétine étudiée par les chimistes et les physiologistes reste pendant longtemps sans application clinique.

1912. Vedder découvre l'action amibicide très marquée de l'ipéca *in vitro*.

1912. Rogers (de Calcutta) démontre sur l'homme que l'émétine guérit très rapidement l'amibiase dysentérique et l'hépatite.

1913. Le professeur Chauffard introduit en France le nouveau médicament. Laval, Chauffard, Flandin et Dumas, Dopter, Costa, Rouget, Dufour et Thiers, Job et Lévy déclarent que l'émétine est le véritable spécifique de l'amibiase. Lesage et Bobillier l'utilisent chez le jeune enfant.

1913. Marchoux montre que la cure d'émétine ne suffit pas à guérir les porteurs de kystes amibiens. Chauffard, Baermann et Heinemann, Valence signalent de fréquentes récidives. Tribondeau et Roux guérissent la dysenterie spirillaire par l'émétine. Milian l'utilise avec succès dans la syphilis.

1914. Spehl et Colard attirent l'attention sur la toxicité accumulative de l'émétine chez l'homme.

1915. Du Mez expérimente chez le chien les effets de l'ingestion d'iodure double d'émétine et de bismuth.

1916. Dale (de Londres), puis Low et Dobell appliquent cette méthode à l'homme pour la lutte contre les kystes amibiens et les amibes libres dans la lumière intestinale.

1917. Mattei et Ribon étudient la toxicité accumulative de l'émétine chez le lapin et son mode d'élimination urinaire chez l'homme.

1918. Carles montre que la méthode Du Mez-Dale

contre la dysenterie chronique n'est efficace que lorsque l'amibiase est pure ; elle est sans succès lorsqu'il y a association d'autres protozoaires pathogènes ou de vers intestinaux (dysenteries mixtes).

BIBLIOGRAPHIE

Nous donnerons, à la fin de chaque livre, la bibliographie correspondant au sujet traité. En ce qui concerne l'ipéca, on trouvera une bibliographie très complète dans la thèse de Jacquement, Lyon, 1888.

LIVRE PREMIER

Etude chimique

Il est nécessaire, avant d'aborder l'étude de l'émétine au point de vue physiologique et clinique, de préciser sa définition chimique et d'exposer brièvement sa préparation et ses propriétés, ainsi que ses liens de parenté avec les autres alcaloïdes de l'ipéca. Cette étude fera l'objet de notre livre premier.

Je crois utile de rapporter, avec quelques détails, les notions importantes actuellement acquises par la chimie sur ces bases complexes, car on ne les rencontre encore dans aucun traité classique. Aussi me suis-je efforcé de condenser, en un exposé didactique complet, les résultats des travaux les plus récents des chimistes étrangers sur cette question, qui était à l'origine absolument française. Je débiterai dans l'étude de la chimie des alcaloïdes de l'ipéca, en rappelant brièvement quelques notions sur la composition de la drogue-mère.

A) CHIMIE GÉNÉRALE

La poudre d'ipéca

La poudre d'ipéca, obtenue par concassage de la portion corticale de la racine de l'Ipéca annelé mineur ou Ipéca du Brésil (*Cephaelis ipécacuanha*), se présente sous

la forme d'une poudre jaune plus ou moins fine, d'odeur forte et nauséuse, de saveur âcre et amère.

Composition chimique. — Les premières analyses de la poudre d'ipéca, fort incomplètes, n'aboutirent qu'à des résultats contradictoires.

Irvine, en 1784, y trouva trois substances : une matière gomme résineuse (substance active), de la résine pure, un extractif. Henry, en 1806, y découvrit seulement deux substances, une matière résineuse et une matière extractive, soluble dans l'eau, toutes deux plus ou moins vomitives.

Masson-Four, en 1809, y sépara quatre substances : 1° de l'acide gallique, 2° un macilage, 3° de l'extractif, 4° une résine, ces deux dernières substances paraissant être les agents physiologiquement actifs.

En 1817, Pelletier et Magendie découvrirent, dans l'écorce d'ipéca, une substance à propriétés vomitives, qu'ils considérèrent comme un *principe immédiat* et qu'ils nommèrent *émétine*, pour indiquer son action la plus remarquable et rappeler la plante d'où elle fut isolée (*Psychotria emetina*). Ils isolèrent sept substances différentes ; l'*émétine brune* existait dans la proportion de 16 pour 100.

En 1823, Pelletier et Dumas, en purifiant l'émétine brune, obtinrent l'*émétine blanche*, qu'ils désignèrent par la formule $C^{30}H^{22}AzO^8$. A partir de ce moment, les chimistes semblèrent se désintéresser des constituants secondaires. Seul, le principe actif, l'émétine, attira toute leur attention. Aussi, pendant que nos connaissances sur les alcaloïdes s'étendaient prodigieusement, elles demeuraient à peu près les mêmes en ce qui concerne les autres substances

Cependant, en 1850, Willigk étudia l'ancien acide gallique sous le nom d'*acide ipécacuanhique*. M. Finne-
more et Mlle Braithwaite isolèrent, en 1912, un *glucoside*
à l'état pur et cristallisé qu'ils nommèrent *ipécacuanhine*;
la poudre d'ipéca en renferme 0,4 pour 100 environ.

A l'heure actuelle, d'après les plus récentes analyses
(1917), on admet que la poudre d'ipéca renferme : 1° des
matières grasses ; 2° de l'amidon ; 3° un glucoside, l'*ipéca-
cuanhine* ; 4° un tanin acide, l'*acide ipécacuanhique* ; 5°
des alcaloïdes au nombre de cinq, qui sont : l'*émétine*, la
céphéline, la *psychotrine*, la *méthylpsychotrine* et l'*émé-
tamine*.

Teneur en alcaloïdes. — Les dosages anciens concer-
nant l'émétine brune de Pelletier n'ont plus aucune
valeur depuis que Paul et Cownley ont démontré que ce
corps est un mélange en proportions variables de plu-
sieurs alcaloïdes. En 1894, ces chimistes anglais déter-
minèrent les proportions d'émétine pure et de céphéline
contenues dans divers ipécas. Ils donnèrent les chiffres
suivants :

Ipéca du Brésil.....	Emétine, 1,45 0/0 ; céphéline, 0,52 0/0.
Ipéca de Carthagène.	Emétine, 0,89 0/0 ; céphéline, 1,25 0/0.

Kerner et Kobert, dans leurs dosages de 1902, obtin-
rent des résultats presque semblables.

Tous ces auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'il
y a deux fois moins de céphéline dans l'ipéca du Brésil
que dans celui de Carthagène, ce qui devrait faire pré-
férer ce dernier au point de vue émétique, tandis que le
premier serait plus efficace comme expectorant et anti-
dysentérique.

Le chimiste allemand Hesse reprit, en 1914, les do-

sages de Paul et Cownley sur plusieurs variétés d'ipéca-cuanhas. Ses chiffres diffèrent des précédents en ce qu'il trouve une proportion de céphéline beaucoup moins élevée que ces derniers dans l'ipéca de Carthagène. Voici quelques-uns de ses chiffres :

Ipéca du Brésil :

Emétine, 1,3 0/0 ; céphéline, 0,55 0/0 ; psychotrine, 0,05 0/0.

Ipéca de l'Inde :

Emétine, 1,03 0/0 ; céphéline, 0,46 0/0 ; psychotrine, 0,04 0/0.

Ipéca de Carthagène :

Emétine, 0,80 0/0 ; céphéline, 0,77 0/0 ; psychotrine, 0,05 0/0.

Nous pouvons déduire de ces résultats que ce sont les ipécas du Brésil qui contiennent le plus d'émétine et les ipécas de Carthagène le plus de céphéline. Quant à la psychotrine, elle varie peu d'une espèce à l'autre. Cette analyse confirme à nouveau que l'ipéca de l'Inde peut être confondu sans inconvénient avec l'ipéca du Brésil pour l'usage pharmaceutique.

Enfin, en 1917, Pyman, en découvrant deux alcaloïdes supplémentaires, indique que, dans l'ipéca, la *méthylpsychotrine* existe dans la proportion de 0,015 à 0,33 pour 100 et que l'*émétamine* existe dans la proportion de 0,002 à 0,006 pour 100.

Les proportions d'*alcaloïdes totaux*, indiquées par les divers auteurs, sont très variables, les uns donnent 1 pour 100 au maximum, les autres 1,6 pour 100 au minimum : enfin, certains déclarent qu'un ipéca n'est bon qu'à la condition d'en renfermer au moins 2,5 pour 100. Les différences tiennent à la mauvaise conservation de certaines racines. En somme, la teneur en alcaloïdes totaux oscille autour de 2 pour 100 dans les ipécas de bonne qualité.

Les alcaloïdes de l'ipéca

Paul et Cownley démontrèrent, en 1894, que l'*Emétine blanche* de Pelletier et Dumas était un mélange en proportions variables de deux alcaloïdes qu'ils purent obtenir à l'état de pureté et nommèrent, le premier *Emétine* et le second *Céphéline*. Le choix du terme émétine pour désigner le principal alcaloïde de l'ipéca n'est pas très heureux, car ce produit a peu ou pas d'action vomitive et cela prête à confusion avec le vieux « principe immédiat » de Pelletier. Comme le fait remarquer Hardman, il eut été plus logique d'adopter le terme d'*Ipécine*. Cependant, nous devons, malgré cela, conserver ce mauvais terme d'émétine pour nous conformer aux coutumes admises en nomenclature scientifique.

I. — EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES

Voici la méthode qu'employèrent Paul et Cownley pour extraire les alcaloïdes de l'ipéca du Brésil :

Une certaine quantité d'ipéca en poudre est épuisée par l'alcool; on ajoute, à la teinture alcoolique d'ipéca, de l'acétate basique de plomb, jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. La liqueur filtrée est évaporée à siccité et le résidu dissous dans un acide dilué. Cette solution est mélangée à de l'éther, on ajoute de l'ammoniaque en léger excès et on agite le tout. On décante l'éther et on agite encore après addition d'acide sulfurique dilué, enfin on précipite la base en ajoutant un excès de soude dans la solution aqueuse acide.

Le précipité ainsi obtenu, atteignant la proportion de 1.34 pour 100 environ, est composé d'*émétine*, base insoluble dans la soude caustique, et de *céphéline*, base soluble au contraire dans la soude caustique. Pour séparer ces deux alcaloïdes, on traite le précipité par un acide dilué et on agite avec de la soude caustique en présence d'éther. Cette opération est répétée plusieurs fois jusqu'à ce que la *céphéline* soluble soit complètement séparée.

La base insoluble, l'*émétine*, est transformée en chlorhydrate qu'on fait cristalliser deux ou trois fois en solution aqueuse et finalement on précipite la base pure par l'ammoniaque.

Quant à la *céphéline*, soluble dans l'alcali, il suffit, pour l'obtenir, d'acidifier la solution sodique, d'agiter la liqueur acide avec de l'éther et de l'ammoniaque ; par l'évaporation de l'éther, on a la base libre atteignant la proportion de 0,6 pour 100.

L'année suivante (1895), Paul et Cownley purent isoler un troisième alcaloïde de l'ipéca, qu'ils nommèrent *psycholine*, en agitant la liqueur ammoniacale, de laquelle l'émétine et la céphéline ont été séparées, avec du chloroforme dans lequel le nouvel alcaloïde est très soluble.

L'étude minutieuse de ces alcaloïdes fut reprise en 1914 par Carr et Pyman, en Angleterre, et par Hesse, en Allemagne ; ils modifièrent de façon notable les résultats obtenus par Paul et Cownley et donnèrent, pour ces corps, des formules différentes.

Hesse découvrit même deux nouveaux alcaloïdes : l'*ipécamine* et l'*hydroïpécamine*.

Pyman, qui perfectionna encore ces dernières recherches en 1917, montra que ces deux nouveaux alcaloïdes de Hesse n'étaient pas des substances homogènes. Il put isoler à son tour deux nouveaux alcaloïdes n'ayant rien

de commun avec ceux de Hesse qu'il nomma *méthylpsychotrine* et *émétamine*. Ces deux substances, dont l'étude n'est qu'ébauchée, paraissent être mieux définies chimiquement.

II. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DES ALCALOÏDES (1)

Nous synthétiserons, dans cet exposé, sous une forme aussi didactique que possible, les résultats fournis par les recherches chimiques de ces dernières années s'échelonnant entre 1894 et 1918 et en tenant compte des critiques les plus récentes.

D'après Pyman (1917), les diverses variétés commerciales d'ipéca renferment cinq alcaloïdes distincts, qui ont pu être isolés actuellement. Ce sont : 1° l'*émétine*, 2° la *céphéline*, 3° la *psychotrine*, 4° la *méthylpsychotrine*, 5° l'*émétamine*.

Nous étudierons successivement les caractères physiques et chimiques de chacun de ces alcaloïdes :

1. **Emétine.** — $C^{29}H^{40}O^4N^2$ (Carr et Pyman). L'émétine est une poudre blanche amorphe, qu'on ne peut obtenir cristallisée. C'est une base secondaire tertiaire (Vieller). Selon Hesse, l'émétine renferme quatre groupements OCH^3 , le cinquième atome d'oxygène étant à l'état d'oxydrile alcoolique. L'émétine se présente comme étant un éther méthylique de la céphéline. Par diméthylation de

(1) Pour rédiger cette étude, j'ai largement puisé dans l'excellent article de M. Bridel : Les récents travaux sur les alcaloïdes de l'ipéca. *Journal de pharmacie et de chimie*, t. IX, p. 273. J'ai maintenu le symbole anglais N pour désigner l'Azote.

L'émétine, Carr et Pyman avaient obtenu une *norémétine* amorphe, peu stable, mais Karrer, en 1917, a montré que l'émétine et la céphéline fournissent un seul et même produit qu'il a nommé l'*émétoline*, substance douée d'un caractère phénolique.

Préparation. — On l'obtient par précipitation alcaline d'un de ses sels ou par évaporation spontanée de sa solution dans l'éther.

Propriétés physiques. — L'émétine est fortement alcaline, elle neutralise complètement les acides (elle sature 2 HCl). Exposée à la lumière solaire, la poudre blanche amorphe acquiert rapidement une couleur jaunâtre. L'émétine est facilement soluble dans l'alcool méthylique, l'alcool amylique, l'éther acétique, l'acétone, le chloroforme et le benzène ; par l'évaporation de l'une des solutions précédentes, la base se présente sous la forme d'un vernis transparent.

L'émétine est presque insoluble dans l'eau, alors que ses sels sont solubles ; elle est insoluble dans la soude caustique.

L'émétine fond à $+74^{\circ}$. Elle est lévogyre, son pouvoir rotatoire moyen est de -22° en solution alcoolique et de -50° en solution chloroformique.

Propriétés chimiques. - Le réactif de Frødhe (acide sulfurique concentré du molybdate de sodium) donne avec l'émétine une coloration violet pâle.

L'émétine oxydée par l'iode fournit un produit jaune, l'*iode de déhydroémétine*, $C^{20}H^{32}O^4N^2$ (Karrer), ce qui le rapproche de la *canadine* (un des alcaloïdes de l'hydrastis).

Par l'action de l'iodure de méthyle, Carr et Pyman

n'ont obtenu qu'une *méthylémétine*, tandis que Herr prétend avoir obtenu une diméthylémétine.

Les sels d'émétine qui ont été préparés jusqu'ici à l'état pur et cristallisé sont le chlorhydrate, le bromhydrate, l'iodhydrate, le nitrate, le sulfate, l'acétate et le chloroplatinate. Le sulfate, l'acétate et l'oxalate sont très solubles dans l'eau et dans l'alcool. Le nitrate est très difficilement soluble et se sépare sous forme d'une masse résineuse lorsqu'on ajoute du nitrate de potassium à une solution de chlorhydrate. Le chloroplatinate jaune-brun pâle est insoluble dans l'eau et dans l'alcool.

Chlorhydrate d'émétine. — C'est le sel le plus important étant donné l'emploi considérable qu'on en fait en thérapeutique. Le chlorhydrate d'émétine a pour formule $C^{29}H^{40}O^4N^2, 2 HCl, 7 H^2O$.

Propriétés physiques. — Le chlorhydrate d'émétine cristallise de l'eau chaude en aiguilles laineuses ou soyeuses incolores, disposées en groupes rayonnés. Par évaporation spontanée de sa solution aqueuse saturée, il se dépose en prismes transparents. Cristallisé dans l'eau et séché à l'air, à poids constant, il renferme 7 H^2O (ce qui correspond à une teneur en eau de 18,5 pour 100); cristallisé dans l'alcool méthylique, il renferme 3,5 H^2O .

Il ne présente pas de point de fusion net. Contrairement à sa base-mère, il est soluble dans l'eau. A $+18^\circ$ la solution saturée contient pour 100 cc. 13 gr. 1 du sel à 7 H^2O . Sa solubilité dans l'eau augmente avec la température. Il est soluble dans l'alcool. Il est dextrogyre, son pouvoir rotatoire augmentant fortement avec la concentration. En solution à 0.936 pour 100, on a pour le sel anhydre $\alpha_D = +11^\circ 2$; à 4.86 pour 100, $\alpha_D = +17^\circ 1$;

à 8 08 pour 100, $\alpha_D = + 20^{\circ}9$. Le pouvoir rotatoire du sel est doublé quand on augmente neuf fois la concentration de la solution. Dans le chloroforme le pouvoir rotatoire est plus élevé: $\alpha_D = + 53^{\circ}$.

Propriétés chimiques. — Quand on ajoute du bromure ou de l'iodure de potassium dans une solution de chlorhydrate d'évétine, on obtient des précipités denses qui se dissolvent par addition d'alcool.

Par oxydation au moyen du perchlorure de fer, on obtient un produit amorphe, la *rubrémétine*. Cette rubrémétine fournit des sels rouge orangé bien cristallisés; le chlorhydrate, l'iodhydrate et le nitrate ont été préparés à l'état pur. Le chlorhydrate répond à la formule $C^{29}H^{32}O^4N^2$, $HCl \frac{1}{2} H^2O$.

2. Céphéline. — $C^{28}H^{38}O^4N^2$ (Carr et Pyman, Hesse). La céphéline est une base secondaire tertiaire. Elle renferme trois groupements méthyliques OCH^3 et un OH phénolique. On passe de la céphéline à l'évétine par méthylation.

Préparation. — On l'obtient pur par cristallisation dans l'éther de la base régénérée de son chlorhydrate ou de son bromhydrate plusieurs fois cristallisés dans l'eau.

Propriétés physiques. — La céphéline cristallise en aiguilles incolores de saveur amère. Sa réaction est franchement alcaline (elle neutralise 2 HCl). Son point de fusion est variable de façon curieuse. Elle fond à $+ 115^{\circ}$, -116° , quand elle est séchée à l'air. Desséchée à 100° , elle ne fond plus qu'entre 120° et 130° .

Elle est soluble dans le chloroforme, l'alcool, l'acétone; elle est moins soluble dans l'éther. Elle est très difficile-

ment soluble dans l'éther du pétrole à froid, mais elle se dissout plus facilement sous l'influence de la chaleur. Le refroidissement la rend sous la forme d'une masse floconneuse. Elle est très peu soluble dans l'eau. Avec le temps ses solutions dans tous ces dissolvant se colorent. La céphéline est très peu soluble dans l'éther et elle est entièrement soluble dans une solution de soude caustique, ce qui la différencie beaucoup de l'émétine.

La céphéline est lévogyre, son pouvoir rotatoire en solution chloroformique étant $\alpha_D = -43^{\circ}4$, en solution alcoolique $\alpha_D = -21^{\circ}2$.

Propriétés chimiques. La céphéline donne avec le perchlorure de fer une coloration brun rouge. Les sels qui ont pu être obtenus à l'état cristallisé sont le chlorhydrate et le bromhydrate. On n'a pas pu faire cristalliser l'iodhydrate, le nitrate, le sulfate et le chloroplatinate.

Lorsqu'on méthyle la céphéline en solution méthylique en présence du sodium, on obtient à la fois de l'émétine et de la N-méthylcéphéline, isomère de l'émétine à fonction phénolique. Lorsqu'on déméthyle la céphéline, on obtient l'émétoline, c'est-à-dire le même produit qu'en déméthylant l'émétine. Karrer a pu préparer les éthers méthylique (qui n'est autre que l'émétine), éthylique et propylique de la céphéline.

Chlorhydrate de céphéline. - Le chlorhydrate de céphéline cristallisé en cristaux rhombiques transparents. On obtient facilement cette cristallisation en présence d'un excès d'acide. Ce sel est soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool, contrairement à sa base mère. Son pouvoir rotatoire varie avec la concentration comme celui du chlorhydrate d'émétine. En solution à 1,68 pour 100, on a $\alpha_D = +25^{\circ}$; en solution à 6,72 pour 100, $\alpha_D = +29^{\circ}5$.

3. **Psychotrine.** — $C^{28}H^{36}O^4N^2$ (Carr et Pymann, Hesse). La psychotrine est une base bitertiaire. Elle renferme trois groupements OCH^3 , le quatrième atome d'oxygène étant à l'état d'oxhydrile phénolique.

Préparation. — On l'obtient par cristallisations dans l'alcool, l'acétone, l'alcool amylique.

Propriétés physiques. — La psychotrine cristallise de l'acétone aqueux ou de l'alcool en prismes jaunes, allongés, présentant une fluorescence bleue. Les cristaux renferment $4 H^2O$. Desséchée à $+ 100^\circ$, elle devient transparente à $+ 124^\circ$, $- 126^\circ$ et fluide à $+ 138^\circ$. Elle est soluble dans l'eau, la benzine et l'éther, plus facilement soluble dans l'acétone, le chloroforme, les alcools méthylique, éthylique et amylique. La psychotrine (contrairement à l'émétine) est soluble dans la soude diluée; dans la soude concentrée, elle fournit un précipité blanc du sel de sodium.

Son action sur la lumière polarisée n'a pas encore été étudiée.

Propriétés chimiques. — Elle donne, comme l'émétine, une coloration violet pâle avec le réactif de Frødhe. On a préparé le sulfate, le nitrate et l'iodhydrate de psychotrine, qui sont dextrogyres. Quand on hydrogène la psychotrine en solution alcoolique par le sodium, on obtient deux bases différentes cristallisées, l'*isocéphéline* et la *céphéline*; par méthylation, on obtient la méthylpsychotrine.

4. **Méthylpsychotrine.** — $C^{29}H^{38}O^4N^2$ (Pyman, 1917). Ce nouvel alcaloïde, encore mal connu, est une base amorphe. On peut l'obtenir artificiellement de deux façons

différentes; il se forme dans la méthylation de la psychotrine et dans l'oxydation de l'émétine.

La méthylpsychotrine donne des sels cristallisés. Par hydrogénation, la méthylpsychotrine donne l'émétine. Elle fournit un dérivé N-benzoylé cristallisé.

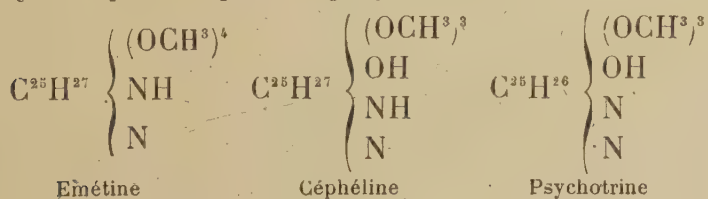
5. **Emétamine.** — $C^{29}H^{36}O^4N^2$? (Pyman 1917). Ce deuxième alcaloïde nouveau est une base amorphe donnant des sels cristallisés. L'émétamine ne fournit pas de dérivé N-benzoylé. Elle ne différerait de l'émétine que par la présence de deux liaisons éthyléniques

III. — CONSTITUTION MOLÉCULAIRE DES ALCALOÏDES

Carr et Pyman se sont efforcés, non seulement de donner la formulè globale des alcaloïdes de l'ipéca, mais encore d'entrer dans l'intimité de leurs molécules et d'établir la structure de leurs noyaux.

Ils ont étudié, tout d'abord, quelles étaient les fonctions chimiques de ces bases.

Voici succinctement leurs résultats : L'émétine et la céphéline sont des bases secondaires tertiaires, tandis que la psychotrine est une base bitertiaire. Ces trois alcaloïdes renferment quatre atomes d'oxygène et deux atomes d'azote. Les quatre atomes d'oxygène pour l'émétine sont placés dans quatre groupements OCH^3 , pour la céphéline et la psychotrine dans trois groupements OCH^3 , le quatrième atome d'oxygène faisant partie de l'oxhydrile phénolique, ce qui peut s'écrire :



Par des oxydations successives du chlorhydrate d'émétine, Carr et Pyman sont arrivés à des corps de composition connue, tels que l'acide 6, 7- diméthoxyisoquinoléine 1-carbonique qu'ils ont pu préparer à l'état cristallisé ; ils ont pu isoler en même temps l'acide m-hémipinique qui provient d'une oxydation du corps précédent, ce qui montre que tous les alcaloïdes de l'ipéca sont des dérivés de l'isoquinoléine. Karrer a récemment (1917) montré que, dans la molécule d'émétine, un des atomes d'azote fait partie d'un noyau simple, alors que l'autre est commun à deux noyaux et que, par sa constitution hexagonale et cette position spéciale de l'azote, la molécule d'émétine a toutes les caractéristiques d'un homologue supérieur de la série isoquinoléique. En somme, comme beaucoup d'autres alcaloïdes naturels, les alcaloïdes de l'ipéca trouvent leur place dans la grande famille cyclique des bases quinoléiques. Nous allons montrer maintenant les caractères de parenté étroite qui unissent entre eux les alcaloïdes précédemment étudiés.

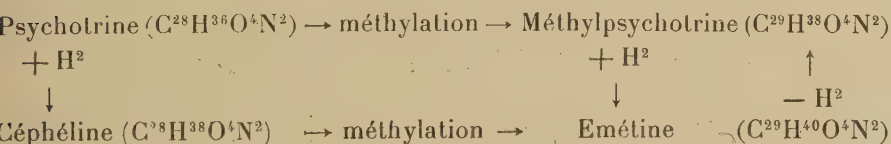
IV. — RELATIONS ENTRE LES ALCALOÏDES

Il existe entre les divers alcaloïdes de l'ipéca des relations d'un grand intérêt qui ont été mises en évidence avec netteté par Carr et Pyman, après de nombreuses analyses des alcaloïdes libres et de leurs sels. Voici sur quelles preuves ils appuient leurs arguments : 1° Lorsqu'on hydrogénise de la *psychotrine* en solution alcaloïque par le sodium, on obtient de la *céphéline* (en réalité on obtient à la fois la *céphéline* et son isomère, l'*isocéphéline*) ; 2° l'orsqu'on diméthyle l'*émétine* au moyen de l'acide chlorhydrique, on obtient la même base (l'*émétoline* de Karrer) que lorsqu'on diméthyle la *céphéline*, ce

qui montre que les noyaux de ces deux alcaloïdes sont identiques et ne diffèrent que par le nombre de groupements methoxy qu'ils renferment ; 3° lorsqu'on méthyle la *céphéline*, en solution méthylique en présence de sodium et de sulfate de baryte, on obtient en même temps deux produits : a) la méthylation portant sur l'oxyhydrile phénolique donne l'*émétine* (ce qui montre que l'*émétine* est l'éther méthylique de la *céphéline*) ; b) la méthylation portant sur la fonction amine secondaire donne un isomère de l'*émétine*, la *N-méthylcéphéline*, laquelle conserve sa fonction phénolique ; 4° un seul et même bromhydrate de *N-méthylémétine* peut être obtenu en méthyplant, soit l'*émétine*, soit la *N-méthylcéphéline*, soit la *céphéline*.

Pyman a montré, par des procédés analogues, comment la *méthylpsychotrine* se rapproche des autres alcaloïdes. Il obtient ce produit aussi bien par méthylation de la psychotrine que par oxydation de l'*émétine* et par hydrogénation de la *méthylpsychotrine* ; il redonne l'*émétine*.

On peut schématiser, de façon tangible, dans le tableau suivant, les curieuses relations qui existent entre les alcaloïdes de l'ipéca :



V. — IDENTIFICATION DES ALCALOÏDES

1° *Réactifs généraux.* — Les alcaloïdes de l'ipéca sont décelables par la plupart des réactifs généraux des alcaloïdes. D'après François (1917), ceux qui doivent être employés de préférence sont :

La solution de chlorure d'or à 2 pour 100 ; la solution de chlorure de platine à 2 pour 100 ; la solution saturée d'acide picrique ; le réactif de Fron (iodobismutrate de potasse) ; le *réactif de Bouchardal* (iodure de potassium ioduré) ; l'*iodomercurate de potasse*. Les deux derniers sont les plus sensibles et seront seuls employés si l'on ne dispose que d'une faible quantité d'alcaloïde.

2° Réactions colorées. — La réaction d'identité des préparations à base d'ipéca, indiquée dans le Codex pour servir à l'essai spécifique de la drogue, est basée sur l'action du chlorure de chaux en milieu chlorhydrique. Quand on ajoute X gouttes d'HCl dilué et une parcelle de chlorure de chaux à V gouttes d'ipéca, il se produit une coloration jaune-orangé. Hesse a étudié ce réactif classique de l'ipéca sur les alcaloïdes à l'état pur. Voici ses résultats :

a) *Action du chlorure de chaux en milieu chlorhydrique.*

Mélange des 5 alcaloïdes = coloration jaune-orangé devenant jaune foncé.

Emétine = coloration jaune clair devenant jaune foncé.

Céphéline = coloration jaune-orangé devenant jaune foncé.

Psychotrine = coloration jaunâtre pâle s'accroissant peu à peu.

Chlorhydrate d'émétine = coloration verte assez stable.

Chlorhydrate de céphéline = coloration rouge-brun, passant au bleu, puis au vert pâle.

La différenciation de l'émétine et de la céphéline est aisée par la réaction suivante :

b) *Action du mélange acide sulfurique et molybdate d'ammoniaque.*

Mélange des cinq alcaloïdes = se dissout dans le mélange ; coloration rouge-brun passant au vert pâle.

Éméline = se dissout dans le mélange ; donne solution incolore qui devient verte.

Céphéline = se dissout dans le mélange ; donne solution rouge-brun passant au vert pâle.

Psychotrine = se dissout dans le mélange ; donne solution incolore qui devient verte.

c) Par analogie avec ce qui se passe avec la morphine, on peut tenter l'action du perchlorure de fer additionné de ferrieyanure de potassium ; la céphéline et la psychotrine donnent immédiatement un précipité de bleu de Prusse.

Comme l'a fait remarqué Hesse, après Allen et Scott Smith, toutes ces réactions rapprochent énormément les alcaloïdes de l'ipéca de ceux de l'opium.

B). CHIMIE BIOLOGIQUE

I. RECHERCHE DE L'ÉMÉTINE DANS L'URINE

Million, sous la direction de M. Maurice François, a décrit, tout récemment, un procédé pratique de recherche dans l'urine des alcaloïdes et, en particulier, de l'émétine.

L'originalité de sa méthode d'analyse est basée sur la défécation préalable de l'urine par l'acétate neutre de plomb. Dans toute recherche de ce genre, il s'agit d'isoler l'alcaloïde de l'urine par un dissolvant neutre et ensuite de la caractériser par les réactifs classiques. En

l'occurrence, on emploie le mélange éther-chloroforme. Or, si, dans une urine normale non déféquée et alcalinisée par l'ammoniaque, on tente l'épuisement par le chloroforme, on observe un inconvénient très grave pour la bonne marche de l'analyse : c'est que le chloroforme émulsionne des gouttelettes d'urine et dissout l'urée et les matières colorantes et il devient ainsi impossible d'observer les réactions typiques des alcaloïdes. Dans le procédé de Million, la défécation de l'urine par l'acétate de plomb entraîne la précipitation des phosphates, urates, oxalates, chlorures et autres sels, ainsi que celle des matières colorantes, ce qui débarrasse l'urine de tous les produits gênants et fait cesser toute tendance à l'émulsion. Il suffit d'enlever l'excès de sel de plomb par le sulfate de soude et de filtrer. L'urine ainsi traitée est prête à céder l'alcaloïde à ses dissolvants. On épuise alors l'urine par un mélange d'éther et de chloroforme, on lave l'éther-chloroforme, on fait passer l'émétine du chloroforme dans l'eau par agitation avec une solution diluée d'acide chlorhydrique, puis on la fait passer de nouveau dans un mélange de chloroforme et d'éther par agitation après addition d'ammoniaque ; l'évaporation de ce mélange donne l'alcaloïde dans un état pratiquement pur. On le dissout dans un petit volume de liquide et on le traite par les réactifs les plus sensibles.

En dehors des réactifs généraux signalés au chapitre précédent, M. François recommande surtout les deux réactions typiques suivantes pour déceler l'émétine :

Réaction de Péroni. — Action du permanganate de potasse en solution sulfurique qui produit une coloration violette. On la pratique sur un résidu d'évaporation chloroformique, c'est-à-dire sur l'alcaloïde desséché. Pour

cela, on broie dans une soucoupe 5 centigrammes environ de permanganate de potasse avec V gouttes d'acide sulfurique concentré ; on fait tomber II gouttes de la solution verdâtre ainsi obtenue sur l'enduit d'alcaloïde et on frotte aussitôt avec une baguette de verre. Il se produit aussitôt une coloration violette très vive.

Réaction de Lowin. — Action du molybdate d'ammoniaque en solution sulfurique qui produit une coloration jaune vert suivie d'une coloration bleue indigo. On la pratique également sur un résidu d'évaporation chloroformique dans un petit cristalliseur ou une soucoupe : on fait tomber sur le résidu 5 centigrammes de molybdate d'ammoniaque pulvérisé et IV gouttes d'acide sulfurique concentré et on agite avec une baguette de verre.

Technique de Million pour la recherche de l'émétine dans l'urine. — Voici la technique de Million, telle que l'expose M. François :

a) Partir d'une quantité d'urine voisine de 500 cc., y ajouter une solution d'acétate neutre de plomb à 200 grammes par litre dans la proportion de 10 cc. pour 100 cc. d'urine, ce qui correspond à 2 grammes d'acétate pour 100 cc. d'urine. Il se produit un abondant précipité blanc. Filtrer. Pour se débarrasser de l'excès de plomb, ajouter au liquide filtré du sulfate de soude dans la proportion de 5 grammes pour 100 cc. d'urine. Après agitation et dissolution, filtrer pour séparer le sulfate de plomb.

b) Verser le liquide déféqué dans une ampoule à décantation de 750 cc. environ, ajouter 40 cc. de chloro-

forme et 40 cc. d'éther, puis assez d'ammoniaque pour produire une réaction nettement alcaline (environ XXX gouttes). Agiter vigoureusement pendant quinze minutes pour faire passer l'alcaloïde dans le mélange chloroforme-éther. Laisser reposer trois heures.

c) Soutirer le chloroforme-éther rassemblé à la partie inférieure du mélange dans une deuxième ampoule de capacité moindre. Ajouter 50 cc. d'eau distillée et XX gouttes d'acide chlorhydrique à 5 pour 100. Agiter pendant quinze minutes pour faire passer l'alcaloïde du chloroforme dans l'eau à l'état de chlorhydrate soluble et laisser reposer trois heures.

d) Soutirer le chloroforme et le rejeter. Le remplacer par un mélange neuf de 20 cc. de chloroforme et de 20 cc. d'éther, rendre alcalin par addition de X gouttes d'ammoniaque, agiter quinze minutes. On fait ainsi passer l'alcaloïde de l'eau dans le chloroforme.

e) Après un nouveau repos, filtrer le chloroforme-éther sur un filtre sec et le recueillir dans un petit cristalliseur de 8 centimètres de diamètre environ. Faire évaporer l'éther en exposant pendant une dizaine d'heures le cristalliseur sous une cloche garnie d'acide sulfurique concentré. Poursuivre l'évaporation du chloroforme restant en portant le cristalliseur sur un bain-marie modérément chauffé.

L'alcaloïde reste sous forme d'un enduit susceptible d'être pesé, mais généralement peu visible.

f) Redissoudre l'alcaloïde en ajoutant 6 cc. d'eau et X gouttes d'acide chlorhydrique à 5 pour 100 et chauffant sur le bain-marie pendant cinq minutes.

Au moyen d'une pipette graduée, diviser la solution obtenue en quatre parties de 1 cc. chacune. Deux sont placées dans de petits tubes à essai ; les deux autres

dans de petits cristallisoirs et amenées à siccité par évaporation au bain-marie. Les deux portions placées dans les tubes à essai sont additionnées l'une de réactif de Bouchardat, l'autre d'iodomercurate de potasse. Les deux portions placées dans les cristallisoirs et amenées à siccité servent à pratiquer les deux réactions typiques décrites plus haut (Réactions de Péroni et de Lowin).

Résultats chimiques. — a) Le chlorhydrate d'émétine est particulièrement sensible à l'action des réactifs généraux des alcaloïdes. La solution de chlorhydrate d'émétine au millième précipite par les six réactifs cités plus haut. Les solutions au dix-millième et au cent-millième donnent encore un louche marqué par l'iodomercurate et le réactif de Bouchardat.

b) Les réactions typiques citées précédemment exigent peu de substance. Il suffit d'un demi-milligramme d'émétine pour les produire avec une netteté parfaite.

c) Le procédé d'extraction qui a été décrit permet de retirer toute l'émétine ajoutée à l'urine. Ainsi on a obtenu 8 milligrammes d'émétine pour 10 milligrammes de chlorhydrate mis en œuvre. L'émétine extraite est sensiblement pure.

Résultats cliniques. — L'émétine passe dans l'urine. Elle y passe sans modifications, puisque l'émétine extraite présente toutes les propriétés de l'alcaloïde. Il ne semble pas probable qu'une partie de l'alcaloïde passe sous une forme modifiée, par exemple à l'état de sulfoconjugué. Il ne faut, en effet, pas oublier que, si la morphine passe à l'état de sulfoconjugué, la formation du sulfoconjugué est attribuable à la fonction phénolique de la morphine.

II. — RECHERCHE DE L'ÉMÉTINE DANS LES TISSUS

Guglielmetti, qui a fait d'importants travaux sur la recherche de l'émétine dans les divers tissus de l'organisme animal, s'est constamment servi de la réaction de Valenti, parce qu'elle a l'avantage de n'être positive qu'avec l'émétine et qu'il est possible, par cette méthode, de la caractériser au sein des tissus organiques.

La réaction de Valenti est basée sur le principe suivant : Si on met de l'acide chlorhydrique fumant en présence d'un cristal de chlorate de potasse, on obtient un liquide de couleur jaune-citron avec dégagement de gaz. Si, dans ces conditions, on ajoute une parcelle d'émétine, la coloration jaune citron tourne à l'orangé, d'autant plus foncé que la quantité d'émétine ajoutée est plus forte. La coloration orangée est, selon Valenti, exclusive à l'émétine et aucun autre alcaloïde n'est capable de la donner. Guglielmetti l'a prouvé par de nombreuses expériences. La réaction est positive par 1 cc. de solution d'émétine à 1 pour 10.000.

Réaction de Valenti. — Voici comment Guglielmetti expose la méthode de Valenti :

Dans un verre de montre, on met 1 cc. de la solution à analyser, on y laisse tomber un cristal de chlorate de potasse et on ajoute ensuite goutte à goutte de l'HCl fumant jusqu'à ce qu'il se dégage des vapeurs abondantes. Lorsque le dégagement de vapeur cesse, on examine la coloration du liquide et on compare avec la même réaction réalisée sur 1 cc. d'une solution-témoin dépourvue d'émétine.

a) *Si le produit à analyser est liquide*, on le concentre au bain-marie en milieu acide, ensuite on l'alcalinise au lait de chaux, on ajoute de l'alcool amylique qui est un excellent dissolvant de l'émétine, on agite plusieurs fois, on filtre, et le filtrat est traité par l'acide sulfurique et par l'eau.

Cette solution aqueuse acide est concentrée au bain-marie et, avant l'alcalinisation, on agite énergiquement avec de l'éther, on laisse évaporer l'éther et sur le résidu on fait la réaction. On jette dans le liquide un petit cristal de chlorate, on ajoute de l'HCl fumant jusqu'à dégagement de vapeurs : s'il y a de l'émétine, on voit apparaître la coloration jaune-orangé.

b) *Si le produit à analyser est solide* (viscère), on le fait macérer dans de l'eau acidulée. On l'exprime fortement et on recueille ensuite le mélange du produit de macération et du pressis et l'on agit de la même façon que ci-dessus, comme si l'on avait affaire à un liquide.

III. CARACTÈRES PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE UTILISABLE EN THÉRAPEUTIQUE

On a l'occasion d'employer en physiologie et en thérapeutique des chlorhydrates d'émétine du commerce qui sont très variables, tant au point de vue de la préparation des solutions qu'au point de vue de leur stérilisation. Or, nous allons voir que le mode de préparation et l'action des agents physiques modifient énormément les propriétés physiologiques de ce sel d'émétine. Il convient d'en tenir grand compte dans la pratique médicale et il est nécessaire de connaître toutes les précautions à prendre pour choisir judicieusement un chlorhydrate d'émétine

injectable à l'homme exempt de tout danger et présentant le maximum d'effet thérapeutique. Aussi, allons-nous étudier en détail cette question.

Caractères chimiques du chlorhydrate d'émétine pur.

Voici quels sont les principaux caractères du chlorhydrate d'émétine pur indiqués par Keller :

1° *Caractères généraux* : Sel blanc, cristallisé, de réaction absolument neutre, soluble dans l'eau en donnant une solution incolore.

2° *Action de l'ammoniaque en excès sur la solution aqueuse* : Précipité blanc.

3° *Action du chloroforme agité avec cette solution ammoniacale* : Solution incolore.

4° *Action de la concentration sur ces solutions* : Elles restent incolores sans fluorescence.

5° *Action de l'évaporation sur ces solutions* : Dépôt d'une émétine jaune-rougeâtre, d'aspect résineux.

6° *Point de fusion* : De 68 à 70 degrés.

7° *Action du $\text{SO}^4 \text{H}^2$ à froid et à chaud sur cette émétine* : Réaction nulle, elle reste incolore.

8° *Action du réactif de Fröhde* : Coloration vert sale d'abord, ensuite vert pré qui persiste pendant vingt-quatre heures.

9° *Addition d'une goutte d'HCl fumant au réactif précédent* : Coloration vert-jaune tendre.

10° *Action du réactif sulfovanidique* : Coloration progressivement vert-olive, au bout de quatre heures vert pur.

Etude de la pureté des chlorhydrates du commerce. — Guglielmetti, pour étudier la pureté des sels fournis par le commerce, a recherché ces caractères sur quatre chlorhydrates d'émétine :

1° Pharmacie centrale de France (Paris) ; 2° Givaudan-Lavirotte (Lyon) ; 3° Merck (Darmstadt) ; 4° Whiffen (Londres), tous donnent des réactions colorées plus ou moins différentes des réactions ci-dessus indiquées. Aucun des produits analysés ne correspond à un corps pur ; ils contiennent probablement comme impuretés de petites quantités d'autres alcaloïdes de l'ipéca, par exemple de la céphéline et des produits de décomposition de la céphéline. C'est à ces dernières substances que les solutions doivent leur aspect fluorescent.

Solubilité. — Au point de vue de la *solubilité*, Guglielmetti a déterminé que c'est l'émétine de Whiffen qui est la plus soluble (1 gr. se dissout dans 4 cc. d'eau), ensuite vient celle de Malincrofft (émétine américaine), enfin celle de Merck, celle de la pharmacie centrale et celle de Givaudan. C'est à peine si 20 cc. d'eau arrivent à dissoudre 1 gramme de cette dernière. J'ai expérimenté personnellement avec le chlorhydrate d'émétine de Dausse. Sa solubilité est assez grande. Il faut environ 6 cc. d'eau pour en dissoudre immédiatement 1 gramme à 12 degrés.

Action des agents physiques sur le chlorhydrate d'émétine en poudre. — a) *Chaleur.* — Tant que la température n'a pas atteint le degré de fusion du médicament, elle n'altère ni sa toxicité, ni son action physiologique.

b) *Lumière.* — Guglielmetti a observé que le chlorhydrate d'émétine de Whiffen, exposé pendant un mois à la lumière solaire en tubes blancs scellés à la lampe, ne change pas de couleur et que ses propriétés physiologiques ne se modifient pas.

c) *Air.* — L'air paraît décomposer de façon certaine

le chlorhydrate d'émétine, puisque ce corps change de couleur. Cependant Guglielmetti n'a pu observer aucune différence dans les propriétés physiologiques et l'action amibicide chez l'homme, même après une exposition prolongée.

Action des agents physiques sur le chlorhydrate d'émétine en solution. - a) *Chaleur.* - Si l'on fait bouillir une solution de chlorhydrate d'émétine pendant 15 minutes, on n'observe aucune variation dans les caractères physico-chimiques, mais l'action physiologique et l'action amibicide se modifient. La toxicité paraît être un peu diminuée par l'ébullition ; mais ce qui est surtout remarquable, c'est que le pouvoir amibicide baisse dans des proportions considérables. On obtient le même résultat avec les solutions autoclavées. C'est Rogers qui, le premier, signala ce fait.

b) *Lumière.* - Guglielmetti a constaté qu'il ne se produit aucune modification dans les actions physiologiques et amibicides du chlorhydrate d'émétine de Whiffen, lorsqu'on expose une solution de ce sel à 2 pour 100 à l'action de la lumière pendant trois mois.

c) *Air.* — Les solutions faibles (1 p. 100) ne paraissent pas s'altérer sensiblement. Guglielmetti a constaté qu'en faisant barboter de l'air pendant un mois dans un ballon de Erlenmeyer contenant une solution de chlorhydrate d'émétine à 5 pour 100, la solution claire au début prend une teinte légèrement jaunâtre, mais ses propriétés physiologiques ne paraissent pas modifiées.

Voici quelles conclusions Guglielmetti tire de ses expériences :

1^o) La chaleur est le seul agent physique capable de modifier sûrement l'action physiologique du chlorhydrate d'émétine, qu'il soit en poudre ou en solution.

2° La lumière est sans action sur le médicament, surtout en solution.

3° L'action prolongée de l'air sur le chlorhydrate d'émétine en poudre ou en solution (surtout si celle-ci est concentrée) altère sa couleur sans altérer ses propriétés physiologiques et thérapeutiques.

4° En tubes scellés ou en ampoules, le chlorhydrate d'émétine conserve pendant très longtemps son action thérapeutique.

IV. STÉRILISATION DU CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE UTILISABLE EN THÉRAPEUTIQUE

On observe en clinique, une grande diversité d'action entre les émétines commerciales. Il se produit quelquefois des succès ou des accidents. Tantôt le traitement de l'amibiase par la cure d'émétine reste inefficace, tantôt il se produit de vives réactions locales et générales. Tous ces accidents proviennent parfois des impuretés contenues dans les solutions, (traces d'autres alcaloïdes plus toxiques); mais, dans le plus grand nombre de cas, ils sont dus à des stérilisations insuffisantes ou excessives. Il convient donc de préciser dans quelles conditions doit être stérilisé le chlorhydrate d'émétine médicinal.

Nous avons vu précédemment que la *chaleur* altère sensiblement l'action thérapeutique du chlorhydrate d'émétine. C'est une notion absolument capitale.

Dès ses premières expériences, Rogers constata que les solutions d'émétine ne devaient pas être bouillies, sous peine de perdre leurs *propriétés amibicides*. Aussi préconisa-t-il, d'abord, la *tyndallisation* des ampoules et, plus

tard, l'emploi des comprimés destinés à être dissous extemporanément dans de l'eau stérilisée.

Guglielmetti obtint d'excellents résultats avec des solutions de chlorhydrate d'émétine stérilisées par *filtration* à travers des bougies de Berkefeld, mais ce procédé a certainement en pratique de gros inconvénients.

M. Imez, de Buenos-Aires (1916), employa pour préparer les solutions de chlorhydrate d'émétine le même procédé que pour la néosalvarsan : stérilisation du flacon, de l'eau, de l'aiguille et de la capsule où l'on dissout le sel sec au moment de l'emploi. Les solutions se sont toujours montrées stériles et à l'abri de toute critique. D'ailleurs, nous verrons plus loin (action bactéricide) que l'émétine est antiseptique par elle-même ; tous les germes pathogènes meurent en 40 à 80 heures dans une solution à 4 pour cent. En préparant la solution 4 ou 5 jours avant son emploi on est assuré qu'elle n'a pas pu être souillée par la poudre d'émétine, car il se produit une auto-antiseptie.

Nous pouvons résumer, de la façon suivante, les notions qui doivent servir de guide dans la stérilisation des solutions d'émétine :

1° Les solutions de chlorhydrate d'émétine doivent être préparées avec un sel chimiquement très pur.

2° Ces solutions ne doivent pas être préparées longtemps à l'avance, surtout lorsqu'il s'agit de solutions concentrées (comme la solution la plus ordinairement employée qui est à 4 pour cent).

3° Le chlorhydrate d'émétine en poudre ou en solution ne doit jamais être *stérilisé* par une température élevée ou par l'ébullition, car la chaleur lui fait perdre ses propriétés amibicides.

4° Les procédés de stérilisation utilisables sont : a) la tyndallisation, b) la filtration sur bongies Berkefeld.

3° Le procédé de choix est : c) la dissolution du sel sec dans de l'eau stérilisée contenue dans un flacon stérile, à l'abri de toute souillure, pendant quatre ou cinq jours, pour permettre l'auto antiseptie émétinienne.

V. — AUTRES SELS D'ÉMÉTINE UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE

Du Mez a décrit, en 1915 (*Philippine Journal of science* (B) X, p. 73), un nouveau sel d'émétine destiné à être administré par voie gastrique pour détruire les kystes amibiens et les amibes libres dans la lumière intestinale. Pour augmenter le pouvoir antiseptique de l'émétine et obvier aux phénomènes diarrhéiques fréquemment observés avec ce mode d'administration, il a eu l'idée de s'adresser à un sel composé : *l'iodure double d'émétine et de bismuth*.

Iodure double d'émétine et de bismuth. L'iodure double d'émétine et de bismuth est une poudre d'un rouge vermillon très vif. Il est pratiquement insoluble dans les acides dilués, mais assez facilement soluble dans les alcalis faibles. On suppose qu'il passe dans l'estomac sans altération et que, arrivant dans le duodénum, il est dissous dans les sucs intestinaux alcalins en se transformant graduellement, pendant son passage dans l'intestin, en sulfure de bismuth avec libération d'émétine. Du Mez, expérimentant sur le chien, obtint des effets assez irréguliers.

Dale (de Londres) l'expérimenta sur des chats. Il constata que de gros chats, pesant plus de 3 kilos, pou-

vaient prendre des doses répétées de 40 milligrammes sans vomir, le seul effet était une diarrhée légère. Une dose de 60 milligrammes produisit des vomissements, mais le fait qu'ils ne se produisirent que cinq heures environ après l'administration indique que le vomissement est dû à une action secondaire après absorption de l'émétine par la muqueuse intestinale.

Cacodylate d'émétine. — Milian (1913), et, plus tard, Ravant et Krolunistski (1915) ont traité avec le plus grand succès la dysenterie amibienne par l'arsenic sous forme d'arsenobenzol.

Me basant sur les résultats cliniques favorables de ces auteurs, j'ai eu l'idée de m'adresser, pour le traitement de l'amibiase, à un composé contenant à la fois dans sa molécule les deux agents amibicides : l'*émétine* et l'*arsenic*. C'est pourquoi j'ai proposé la création d'un sel nouveau, le *cacodylate d'émétine*.

M. le professeur Astruc, de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier, particulièrement compétent pour tout ce qui touche aux corps de la série cacodylique, a bien voulu approuver cette idée et diriger la préparation du nouveau composé. Toutefois, faute de temps, je n'ai pas pu entreprendre encore les expériences chimiques en vue de l'obtention du nouveau sel alcaloïdique, dont il restera à faire l'essai physiologique et clinique.

BIBLIOGRAPHIE CHIMIQUE

- BRIDEL. — Les récents travaux sur les alcaloïdes de l'ipécacuanha. (Journal de Pharmacie et de Chimie, 7^e série, t. IX, p. 273.)
- CARR et PYMAN. — The alkaloïds of ipecacuanha. (Journal of Chemical Society C. V., p. 1591, 1914.)
- Pharmaceutical Journal, 38, 1, 30 mai 1914. (Bulletin de la Société chimique, t. XVI, 1914, p. 987.)
- FINNEMORE et BRAITHWAITE. — Ipécacuanhine (Pharmaceutical Journal, t. XXXV, p. 136, 1912.)
- FRANÇOIS. — Recherche sur les alcaloïdes dans l'urine. (Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XVI, octobre 1917, p. 211.)
- GLÉNARD. — Recherches sur l'émétine. (Journal de Pharmacie et de Chimie, 1875, 4^e série.)
- HENRY. — Sur la propriété émétique de la partie ligneuse de l'ipécacuanha. (Annales de Chimie et de Physique, 1806, t. LVII, p. 28.)
- HESSE. — Beiträge zur Kenntniss der Alkaloïde der echten Brechwurzel. (Liebig's Ann. CDV, p. 1, 1914.)
- KARRER. — Ber. Chem. Ges., XXXIX, p. 2057, 1916, d'après Journ. Chem. Soc. abstr., décembre 1916, p. 833.
- Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XV, avril 1917, p. 260.
- KERNER. — Apothek Zeitung, p. 160, 1902.
- KOBERT. — Ueber die Radix Ipecacuanhæ und ihre Alkaloïde. München med. Wochenschr., d'après Apothek-Zeitung, p. 438, 1902.
- LEFORT. — Sur les ipécacuanhas et sur l'émétine, 1869. (Journal de Pharmacie et de Chimie, 1869, 4^e série, t. IX, p. 241. Moniteur scientifique, Paris, 1869, XI, p. 1149-1155.)
- LEFORT et WURTZ. — Préparation et composition de l'émétine. (C. R. Acad. des sciences, 4 juin 1877.)

- MASSON-FOUR. — Mémoire sur l'ipécacuanha et ses préparations. (Bulletin de pharmacie et des sciences accessoires, 1859, t. I, p. 161.)
- MILLION. — Recherches sur les alcaloïdes de l'urine. Thèse de Paris, 1916.
- PAUL et COWNLEY. — The chemistry of ipecacuanha (The pharmaceutical transactions, july 22 1893, p. 61. Journal Pharm. et Chim., t. XXVIII, 1893, p. 452.)
- *Ibid*, novbre 10, August 11, 1894, p. 373. Journ. de Pharm. et de Ch., tom. XXX, p. 514.
- *Ibid*. The Month, febr. 2 1895, p. 641.
- *Ibid*., february, 16 1895, p. 690. Journal de Ph. et de ch. [5], t. XXVIII, p. 452 ; t. XXX, p. 514.
- Alcaloids of ipecacuanha. (Pharmaceutical Journal, March 16 1901, p. 323.)
- PELLETIER et DUMAS. — Recherches sur la composition élémentaire et sur quelques propriétés caractéristiques des bases salifiables organiques. (Annales de Chimie et de Physique, 2^e série, t. XXIV. p. 163. Emétine, p. 180).
- PELLETIER et MAGENDIE. — Recherches chimiques et physiologiques sur l'ipécacuanha. (Journal de Pharmacie et des sciences accessoires, 1817, t. III, p. 145.)
- PODWYSSOTZKI (VON). — Beitrage zur Kenntnis des émétins. (Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1879, t. XI, p. 231.)
- PYMAN. — The Alkaloïds of ipecacuanha. Part. II (The Pharm. Journal. [4] XLIV, p. 360, 1917.)
- Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XVI, août 1917, p. 116.
- SNELLING. — Réactions de l'émétine. (Proced. of the American pharmaceut. Association, 1881.)
- Extrait dans Journal de Pharmacie et de Chimie, 1882, t. V, 5^e série, p. 372.
- VALENTI. — Sulla farmacologia degli emetici piu in uso. (Archivio di Farmacologia sperimentale, 1910, p. 276.)
- VIVIEN (H.). — Le chlorhydrate d'émétine en thérapeutique. Thèse de méd., Alger, avril 1914, n° 7.
- WILICK. — Composition of ipecacuanha root (Central-Blatt, novembre 1850, p. 55.) Pharmaceutical Journ., juin 1851, p. 608.

LIVRE II

L'ÉMÉTINE, CHEZ L'ANIMAL

Étude expérimentale

Dans la première partie de ce livre II, nous ferons l'étude détaillée de la *Toxicité du chlorhydrate d'émétine chez l'animal*.

Dans la seconde partie, nous grouperons quelques notions importantes se rattachant à ce sujet : *lésions anatomiques, voies d'élimination, antidotes*.

PREMIÈRE PARTIE

Toxicité expérimentale de l'émétine

Voici le plan que nous suivrons pour l'étude de la toxicité expérimentale de l'émétine :

1° Etude sommaire de tous les travaux qui se sont succédé sur la toxicité immédiate (ou massive) de l'émétine ;

2° Etude de la toxicité du chlorhydrate d'émétine suivant ses trois modalités : 1° Toxicité massive ; 2° Toxicité différée ; 3° Toxicité accumulative, d'après les travaux de Guglielmetti, de Méry et Million, de Walters et Koch et d'après quelques expériences personnelles ;

3° Etude de l'ordre de sensibilité et de toxicité des principaux éléments anatomiques vis-à-vis de l'émétine, d'après les travaux de Maurel.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TOXICITÉ IMMÉDIATE DE L'ÉMÉTINE

A) *Ipéca et émétine ancienne.* — Pelletier et Magendie, dans leurs premières expériences sur *l'émétine brune* (émétine impure), sans faire une étude méthodique de la question, constatèrent que dix grains de cette substance

tuent un chien en quinze heures, tandis que six grains le tuent dans un délai de vingt-quatre à trente heures. Ils constatèrent aussi que 5 centigrammes est la dose toxique pour le lapin.

Pécholier n'a pas non plus envisagé la mesure précise de la toxicité de l'ipéca ou de l'émétine impure dans ses expériences sur le lapin, mais il nous paraît intéressant d'extraire quelques chiffres de ses expériences.

Il a vu que le lapin résistait à l'administration par la *voie gastrique* d'une *infusion d'ipécacuanha* correspondant à la teneur alcaloïdique de 40 centigrammes de poudre, tandis que la mort était prompte avec l'infusion de 80 centigrammes. Avec l'extrait alcoolique employé par voie gastrique, survie à 3 centigrammes et mort prompte à 30 centigrammes.

Avec l'*émétine impure* par voie gastrique, survie jusqu'à 15 milligrammes, mort avec 2 centigrammes, mort prompte avec 5 centigrammes.

C'est à d'Ornellas que revient le mérite d'avoir le premier fourni des chiffres de toxicité pour l'*émétine impure*. Voici quels furent ses résultats :

a) *Chez la grenouille*, les effets généraux se sont présentés, en moyenne, par l'injection sous-cutanée, au bout de vingt-cinq minutes, et par injection dans l'estomac, au bout de vingt. Par la voie sous-cutanée, la dose de 0,005 milligrammes a été lentement toxique, tandis que celle de 0,01 centigrammes l'a été rapidement. Par la voie stomacale, la dose n'a pas été mortelle à 0,02 centigrammes, mais sûrement à 0,03 centigrammes.

b) *Chez le lapin*, l'action est perceptible au bout d'une demi-heure environ. Action manifeste à partir de 0,03 centigrammes ; à 0,10 centigrammes, rapidement mortelle.

c) *Chez le chien*, l'action est manifeste à 0,04 centigrammes ; à partir de 0,06 centigrammes, l'émétine impure s'est montrée lentement, mais sûrement toxique. La dose de 0,24 centigrammes tue le chien par sidération en six quarts d'heure.

B) *Emétine pure*. — Le professeur Maurel fut le premier auteur qui entreprit l'étude de la toxicité du *chlorhydrate d'émétine*. Il publia le résultat de ses recherches dans plusieurs notes à la Société de Biologie, en 1901 et 1902.

Travaux de Maurel. — Il expérimenta sur toute une série d'animaux : congre, grenouille, pigeon et lapin. Il fit usage d'un chlorhydrate d'émétine provenant de chez Adrian en solution à un dixième et à un vingtième dans l'eau distillée qu'il injecta par voie intramusculaire et par voie sous-cutanée.

Pour déterminer la dose *minima mortelle* dans chaque espèce animale, il expérimenta avec des doses décroissantes et s'arrêta à la dose la plus petite du toxique ne permettant pas la survie. Voici quels furent ces résultats moyens :

Les doses *minima mortelles* de chlorhydrate administrées par la voie hypodermique au titre de 0,50 à 1 gramme pour 10 grammes d'eau distillée furent :

pour le congre, de 0 gr. 15 par kilogr. d'animal ;

pour la grenouille, de 0 gr. 25 par kilogr. d'animal ;

pour le pigeon, de 0 gr. 15 par kilogr. d'animal ;

pour le lapin, de 0 gr. 15 par kilogr. d'animal ;

Chez le lapin, il compara aussi les résultats obtenus en introduisant le toxique par la voie sous-cutanée, la voie gastrique et la voie veineuse. Il trouva que chez cet

animal la dose minima mortelle est sensiblement la même pour la voie gastrique et pour la voie hypodermique, tandis qu'elle est cinq fois moindre pour la voie intra-veineuse. Voici en résumé les chiffres donnés par Maurel :

Lapin (par kilogramme d'animal) :

Voie sous-cutanée : dose minima mortelle, 0 gr. 15 ; dose supportée, 0 gr. 075.

Voie intra-veineuse : dose minima mortelle, 0 gr. 03 ; dose supportée, 0 gr. 028.

Travaux de Dalimier. — Dalimier reprit, en 1914, l'étude de la toxicité de l'émétine et publia les conclusions de ses recherches dans la *Presse médicale* du 18 janvier 1917. Les coefficients de toxicité qu'il donne diffèrent sensiblement de ceux donnés par Maurel. Il fit usage d'un chlorhydrate d'émétine très pur provenant de la maison Schuchardt (de Goerlitz), solubilisé dans du sérum chloruré à 6 pour 1000, de manière à obtenir une solution à 2 pour 100, et conservé en ampoules de verre blanc scellées de 2 cc. Il expérimenta sur le cobaye et le lapin neufs et s'attacha à rechercher la *dose toxique vraie*, c'est-à-dire immédiatement ou très rapidement mortelle par une seule injection. Voici quels sont ses résultats :

Lapin (par kilogramme d'animal) :

Voie sous cutanée : dose toxique, 0 gr. 03 ; dose supportée, 0 gr. 0206.

Voie veineuse : dose toxique, 0 gr. 002 ; dose supportée, 0 gr. 0005 à 0,001.

Cobaye (par kilogramme d'animal) :

Voie sous-cutanée : dose toxique, 0 gr. 09 ; dose supportée, 0 gr. 03.

Voie veineuse : dose toxique, 0 gr. 007 ; dose supportée, 0 gr. 006.

Il est à remarquer que la toxicité par *voie veineuse* s'est montrée quinze fois plus élevée que la toxicité par voie sous-cutanée et que le cobaye, quelle que soit la voie d'introduction, s'est montré trois fois plus résistant que le lapin.

Si on compare les chiffres de Maurel à ceux de Dalimier, on est frappé de ce que les *doses toxiques* fixées par ce dernier auteur sont trois fois plus élevées pour la voie sous-cutanée et quinze fois plus élevées pour la voie veineuse que celles données par Maurel ; c'est l'inverse en ce qui concerne les *doses supportées*. Il trouve des chiffres deux fois moins élevés pour la voie veineuse que ceux indiqués par Maurel.

Pour se faire une opinion nette, Dalimier a entrepris des expériences de contrôle très précises avec des émétines de provenances diverses, qui lui ont bien montré que la *dose toxique* de chlorhydrate d'émétine par voie veineuse chez le lapin oscille entre 0 gr. 002 et 0 gr. 003 par kilogramme d'animal. Ce résultat est constant, quelles que soient les conditions de l'injection (titre de la solution, etc.) et quelle que soit l'origine du médicament, pourvu qu'il soit pur.

En somme, les résultats de ces expériences montrent, comme le fait remarquer Dalimier, que l'émétine a une toxicité assez élevée, qui permet de classer cet alcaloïde à côté des solanées vireuses, de la strychnine et du curare, pour ce qui est de son caractère de poison.

Travaux de Méry et Million. — En 1917, Méry et Million entreprirent des expériences pour vérifier les résultats discordants de Maurel et de Dalimier. Ils trouvèrent

que la dose toxique de chlorhydrate d'émétine par kilogramme de lapin varie entre 0 gr. 010 et 0 gr. 013, toxicité dix fois plus élevée que celle indiquée par Maurel et trois fois plus élevée que celle indiquée par Dalimier.

Travaux de Walters et Koch. — Walters et Koch reprirent cette étude la même année dans le *Journal of Pharm. and Experimental Therapeutics*. Ils donnèrent des chiffres voisins de ceux de Méry et Million.

Pour le *lapin*, voie sous-cutanée : dose toxique, 0 gr. 010 par kilogr.

Voie intra-veineuse : dose toxique, 0 gr. 005 par kilogr.

Pour le *cobaye*, voie sous-cutanée : dose toxique, 0 gr. 016 par kilogr.

Pour le *rat blanc*, voie sous-cutanée : dose toxique, 0 gr. 012 par kilogr.

Travaux de Guglielmetti. — C'est à Guglielmetti, de Buenos-Aires, que l'on doit les travaux les plus considérables et les plus complets sur la toxicité de l'émétine. Ils ont été publiés dans sa belle thèse inaugurale en langue espagnole (Faculté de Médecine de Buenos-Aires, juin 1916) et dans un article de la *Presse Médicale* (24 janvier 1918, p. 43). Ces travaux font autorité et méritent d'être mieux connus en France. C'est sur eux que nous nous baserons pour exposer l'état actuel de la question de la toxicité expérimentale du chlorhydrate d'émétine.

Travaux personnels. J'ai fait des expériences de contrôle, sur la souris, le lapin et le chien, en utilisant le chlorhydrate d'émétine de Dausse. J'ai toujours trouvé des résultats extrêmement voisins de ceux de Gugliel-

metti et très éloignés de ceux indiqués par Maurel et par Dalimier. Aussi, tout en exposant les travaux de l'auteur argentin pour rédiger l'exposé qui va suivre, j'introduirai à leur place logique les résultats de mes observations personnelles.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ DU CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

Guglielmetti distingue trois formes différentes dans l'intoxication par l'émétine : 1° la toxicité massive ; 2° la toxicité différée ; 3° la toxicité accumulative.

Nous étudierons dans trois paragraphes distincts ces trois modalités de l'empoisonnement émétinien, en indiquant brièvement, dans chaque cas, les doses toxiques et l'évolution des symptômes d'intoxication dans les diverses espèces animales.

I. TOXICITÉ MASSIVE

La toxicité massive (ou immédiate) est celle dans laquelle on envisage l'effet d'une dose brutale d'émétine injectée en une seule fois et susceptible de déterminer une mort rapide. Guglielmetti appelle *dose toxique* la dose sûrement mortelle qui amène toujours la mort dans un délai de 24 heures. Cette dose paraît très fixe pour chaque espèce. Elle est sensiblement plus élevée que la *dose minima mortelle* considérée par certains auteurs (dose la plus petite qui puisse amener la mort).

Les symptômes observés et la cause de la mort varient selon la voie d'administration, la dose employée et l'espèce animale. D'une manière générale, la mort se produit par deux mécanismes : arrêt cardiaque ou action sur le système nerveux central. Il est à noter que, pour observer les phénomènes dans toute leur netteté, il faut rester au-dessus des doses minima mortelles.

Guglielmetti utilise pour ses expériences des émétines de provenances diverses, françaises, anglaises et américaines (voir au Livre premier B., ch. III, l'étude de la pureté des chlorhydrates du commerce). J'ai personnellement utilisé le chlorhydrate d'émétine de Dausse. Toutes ces émétines ont sensiblement la même toxicité et les mêmes effets physiologiques.

Nous étudierons sommairement l'intoxication chez : 1° la grenouille et le crapaud ; 2° le rat et la souris albinos ; 3° la souris grise ; 4° le cobaye ; 5° le lapin ; 6° le chat ; 7° le pigeon ; 8° le chien.

1. Grenouille et crapaud. — a) *Voie sous cutanée.* — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 02. Avec 0 gr. 03 par kilogramme d'animal, 90 pour 100 de mort ; avec 0 gr. 02 par kilogramme, 70 pour 100. *Dose toxique :* 0 gr. 02.

Symptômes. — Agitation suivie de calme avec torpeur. Myosis progressivement accusé. Les respirations abdominales s'espacent. L'abdomen augmente de volume. Arrêt respiratoire. L'apnée est souvent interrompue par une expiration bruyante ressemblant à une nausée, ensuite surviennent des vomissements chassant l'estomac par la bouche entr'ouverte. L'agitation réapparaît avec mouvements convulsifs et désordonnés des membres antérieurs, ensuite survient un tremblement général de tous les membres ; enfin, sans que rien le fasse prévoir, survient brusquement un état

de parésie avec immobilité absolue. L'animal mis sur le dos ne se retourne plus, néanmoins, si l'on pince une patte, il essaie encore d'échapper. Peu après, la parésie se transforme en paralysie et l'animal meurt en quelques instants.

Si l'on ouvre l'animal en pleine période parétique, on constate que le ventricule est arrêté en diastole et que les oreillettes battent encore à grands intervalles. L'estomac et l'intestin exposés à l'air se contractent d'une manière normale. Les nerfs et les muscles conservent respectivement leur conductibilité à l'excitant électrique.

b) *Voie veineuse.* — Solution de chlorhydrate d'émétine dans le Ringer-Locke 1 cc. = 0 gr. 01. Injection dans la veine abdominale. *Dose toxique* : 0 gr. 01 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Peu nombreux. 1° *Dose élevée* : Inquiétude, myosis, immobilité, arrêt respiratoire. Mort sans vomissements, sans nausées et sans tuméfaction abdominale (si caractéristique de l'intoxication par voie sous-cutanée). Le thorax ouvert, on constate qu'il y a de la paralysie primitive du cœur. Arrêt en diastole en commençant par les ventricules.

2° *Dose mortelle* : Myosis suivi d'arrêt respiratoire et de tuméfaction abdominale. Pas d'agitation. Immobilité absolue et mort.

3° *Dose non mortelle* : Myosis modéré et aucun autre phénomène.

c) *Voie gastrique.* — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 02, introduite par une sonde descendue dans l'estomac. *Dose toxique* : 0 gr. 03 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Les mêmes que pour la voie sous-cutanée. La différence la plus marquée est que, par voie gastrique à dose toxique, le vomissement est moins fréquent.

En somme, chez le crapaud et la grenouille, l'émétine à forte dose se présente comme un poison du cœur (arrêt en diastole); mais, si la dose est la minima mortelle et

si la voie d'introduction est la voie sous cutanée ou gastrique, il y a prédominance des phénomènes nerveux (myosis, parésie, mouvements convulsifs, tremblements); l'émétine se présente dans ce cas comme étant à la fois un poison du cœur et du système nerveux central. La mort se produit de façon différente, suivant la voie d'introduction de la substance toxique.

2. Rat et souris albinos. — *Voie sous-cutanée.* — Solution dans l'eau distillée 1cc. = 0 gr. 01 de chlorhydrate d'émétine. *Dose toxique* : 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Dès l'injection, agitation passagère. L'animal se met en boule, se tasse, reste immobile et son poil se hérisse. Avec une dose élevée, il y a quelquefois des efforts de vomissements sans résultat. Peu après, apparition des convulsions clonico-toniques, suivies de paralysie flaccide. L'animal se remet rapidement de cette paralysie, se débat, saute et s'agite. Les phénomènes paralytiques réapparaissent et l'animal meurt dans cette seconde phase, quarante à soixante minutes après le début de l'injection.

Une dose très forte détermine la mort brutale par paralysie immédiate du cœur.

Quand la dose n'est pas mortelle (mais voisine la dose mortelle), l'animal passe 4 ou 6 jours blotti dans un coin, roulé en boule; il s'alimente à peine et reste immobile. Il revient ensuite progressivement à la normale. Avec moins de 0 gr. 01, on n'observe rien de particulier; la dose est bien supportée.

En somme, on peut adopter, pour le rat et la souris albinos, les mêmes conclusions que pour la grenouille. Le chiffre de toxicité massive est sensiblement le même. Le rat est de tous les animaux celui qui s'est montré le plus stable au point de vue du rapport entre le poids vivant et la dose toxique injectée.

3. **Souris grise.** Guglielmetti n'ayant expérimenté que sur les souris blanches, j'ai eu l'idée d'entreprendre l'étude de la toxicité du chlorhydrate d'émétine sur les souris grises. La *dose toxique* (toxicité massive) pour la souris grise s'est montrée plus faible que celle indiquée par cet auteur pour la souris blanche.

Voie sous-cutanée. — Solution dans l'eau distillée de chlorhydrate d'émétine Dausse 1cc. = 0 gr. 002.

Injection dans le tissu cellulaire de l'abdomen. J'ai pratiqué les injections sur 14 souris grises dont le poids oscillait entre 10 et 20 grammes.

Avec 0 gr. 03 par kilogramme, la mort est presque immédiate (survie maximum de 3 heures).

Avec 0 gr. 025 par kilogramme, la mort est certaine, mais assez lente (de 2 heures à 6 heures).

Avec 0 gr. 015 par kilogramme, il en meurt 90 pour 100.

Avec 0 gr. 010 par kilogramme, il en meurt 60 pour 100.

Résultats. — J'en conclus que la *dose toxique massive* pour la souris grise oscille entre 0 gr. 015 et 0 gr. 010, chiffre un peu inférieur à celui que donne Guglielmetti pour la souris blanche, mais se rapprochant de celui que donnent Walters et Koch pour ce même animal. Il serait fastidieux de donner le détail de toutes mes expériences ; la symptomatologie que j'ai observée est la même que celle du rat et de la souris albinos. Je me bornerai à citer un cas très frappant, qui montre bien que les chiffres que j'indique ne sont pas trop faibles, puisque dans l'expérience relatée ci dessous la dose de 0 gr. 010 par kilogramme s'est montrée brutalement toxique.

9^e *expérience.* — Petite souris grise, vive et bien portante, pesant 11 grammes. Solution de chlorhydrate d'émétine Dausse 1cc. = 0 gr. 0002.

4 février 1918, 9 h 23. — Injection dans le tissu cellulaire et dominal, près du membre inférieur gauche, de $\frac{1}{2}$ cc. de la solution = $\frac{1}{10}$ de milligramme d'émétine. Avant l'expérience, nombre de respirations : environ 200.

Immédiatement après l'injection, l'animal est immobile, triste, a des frissons et des tremblements très vifs. L'animal perd un peu de solution par l'orifice d'entrée de l'aiguille.

9 h. 30. — Respiration : 130. L'animal se dresse fréquemment, se lèche vivement les pattes antérieures. Il paraît se manifester de l'exophtalmie.

9 h. 35. — L'animal semble distrait et abattu. Il ne réagit plus lorsqu'on le menace d'un danger. Les gestes sont hésitants ; il y a de l'incoordination des mouvements.

9 h. 40. — Respiration : 100. L'animal paraît aller mieux. Il se promène dans sa cage et saute même avec une certaine vivacité. Etant donné la perte de liquide observée au début, je pense que la dose toxique est insuffisante et je me décide à recommencer une injection.

9 h. 42. — Je me propose d'injecter à nouveau $\frac{1}{2}$ cc. dans le tissu cellulaire sous-cutané abdominal. A peine $\frac{1}{4}$ de cc. = $\frac{1}{20}$ de milligramme est injecté que l'animal, après un léger frisson de convulsion, lâche une goutte de sérosité sanguinolente par l'anus, s'étale en résolution musculaire et meurt subitement. Étonné de cette mort si brutale, je fais l'autopsie de l'animal avec un très grand soin. Les injections avaient été bien faites. Il n'y avait aucune lésion des tissus par l'aiguille.

Cœur arrêté en diastole plein de sang noir. Poumons pâles et exsangues. Foie très pâle. Intestin normal. Estomac en pleine digestion, très pâle. Reins très congestionnés.

Conclusion. — La souris a été sidérée par une dose certainement inférieure à $\frac{1}{10}$ de milligramme en moins de vingt minutes. L'apport d'une nouvelle dose minima (moins de $\frac{1}{20}$ de milligramme) a déterminé la mort instantanée par arrêt du cœur en diastole. (Comme me l'a fait remarquer très justement M. le professeur Vires, on peut songer ici à un vrai phénomène d'anaphylaxie par l'émétine).

Guglielmetti prétend n'avoir rien observé chez la souris blanche avec 0 gr. 01 par kilogramme d'animal ; chez la souris grise, j'ai observé des phénomènes graves avec cette dose et même parfois la mort immédiate par paralysie du cœur.

4. **Cobaye.** — a) *Voie sous-cutanée.* — Solution dans l'eau distillée 1cc. = 0 gr. 02 de chlorhydrate d'émétine.
Dose toxique : 0 gr. 02 par kilogramme.

Symptômes. — Période d'agitation durant de cinq à dix minutes. L'animal s'arrête, se roule en boule, son poil se hérisse, il tremble. La titubation est nette, le myosis inconstant. Respiration superficielle et rapide. Expirations bruyantes, entrecoupées ; jamais de vomissement. La période de parésie survient brusquement sans que rien ait pu là faire prévoir. L'animal tombe sur le côté et fait sans succès des efforts pour se relever. Convulsions cloniques et toniques intermittentes ; il se manifeste un opisthotonos bien marqué. Les convulsions sont entrecoupées de périodes de calme, pendant lesquelles l'animal reste en état de paralysie flaccide, complètement immobile, respirant chaque fois d'une façon plus superficielle, haletante, et la mort survient rapidement.

Ces phénomènes sont obtenus avec une dose six fois mortelle. Avec des doses moindres, les phénomènes sont moins marqués.

b) *Voie musculaire.* — Solution dans l'eau distillée 1cc. = 0 gr. 01. La *dose toxique* est la même : 0 gr. 02 par kilogramme. Les mêmes phénomènes s'observent, mais il y a une plus grande rapidité dans leur apparition et leur disparition.

c) *Voie gastrique.* — Même solution, même symptomatologie que ci-dessus. Il n'y a jamais eu de vomissements, mais la diarrhée est fréquente, la *dose toxique* est la même : 0 gr. 02 par kilogramme.

d) *Voie intra veineuse.* — Solution de Ringer-Locke 1 cc. = 0 gr. 01. Injection dans la veine jugulaire. *Dose toxique* : 0 gr. 003 par kilogramme (mort en 30 à 60 minutes).

Symptômes. — Peu marqués. A dose trois fois mortelle, la mort est brutale, sans prodromes. D'un coup, sans que rien ait pu le faire prévoir, l'animal tombe sur le côté et meurt.

La dose minima mortelle rend l'animal immobile, inquiet. Le poil est hérissé, il présente du myosis et, promptement, il est pris de convulsions toniques et meurt dans cet état.

Avec les doses non mortelles, on voit que la mobilité et la vivacité de l'animal sont diminuées, mais le phénomène est passager ; au bout de vingt-quatre heures, il ne subsiste rien.

En somme, chez le cobaye, l'intoxication se rapproche de ce qu'elle est chez la grenouille et le rat. Il est infiniment plus sensible que la grenouille à l'intoxication par voie sanguine. D'ailleurs, il présente une sensibilité dix fois plus grande lorsqu'on agit par voie veineuse que lorsqu'on emploie les autres voies.

5. **Lapin.** — a) *Voie sous cutanée.* — Solution de chlorhydrate d'émétine dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 01. *Dose toxique* : oscille entre 0 gr. 015 et 0 gr. 020 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Varient suivant la dose employée. Avec six fois la dose mortelle, l'animal tombe immédiatement et meurt une ou deux minutes après l'injection. On observe que les nerfs et les muscles répondent d'une manière normale à l'excitant électrique.

Avec cinq fois la dose mortelle : immobilisation, myosis, chute, convulsions, apnée, paralysie cardiaque. Quelquefois, paralysie flaccide et mort en convulsions. La mort survient en 10 minutes en moyenne.

Avec trois fois la dose mortelle, le premier phénomène est l'im-

mobilité, puis le myosis et peu à peu apparaît une parésie qui se transforme en paralysie flaccide.

L'animal tombe sur le flanc, respiration de plus en plus superficielle, mort sans convulsions, ni agitation. Quelquefois survient une période convulsive avant la mort. Mort en 15 à 30 minutes.

Si on injecte le double de la dose mortelle, inquiétude initiale avec myosis, l'animal se tasse, tremble, la peau du dos se hérisse. Ensuite période de paralysie flaccide, qui commence, en général, par le train postérieur et qui se généralise peu à peu. L'animal tombe sur le flanc, la respiration diminue peu à peu, la mort survient vingt ou trente heures après l'injection. Avec cette dose, il est rare d'observer des convulsions. Avec aucune dose on n'observe de vomissement. La diarrhée, sans être fréquente, existe souvent. Si la dose est au-dessous de la minima mortelle, l'animal est triste, s'alimente peu, myosis léger, immobilité pendant trois ou quatre jours, ensuite l'animal se rétablit rapidement.

b) *Voie musculaire* — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 02. Même symptomatologie. L'action est plus rapide à égalité de dose que pour la voie sous-cutanée, la disparition des phénomènes est aussi plus rapide. La *dose toxique* est la même : 0 gr. 015 par kilogramme d'animal.

c) *Voie gastrique*. — Même solution que ci-dessus introduite par une sonde œsophagienne. La *dose toxique* est de 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Mêmes symptômes que précédemment, sauf que les phénomènes convulsifs sont plus rares. Jamais de vomissements, la diarrhée est fréquente. Les animaux qui n'ont pas reçu de doses mortelles, mais s'en approchant, conservent pendant la semaine suivante les symptômes propres à l'intoxication par l'émétine (immobilité, myosis, tendance à se pelotonner).

d) *Voie intra-veineuse*. — Solution dans le Ringer-Locke 1 cc. = 0 gr. 02 Injection par la veine jugulaire. *Dose toxique* : 0 gr. 0025 par kilogramme d'animal.

Symptômes — Varient suivant les doses. Avec la dose minimale mortelle, l'animal, une fois injecté, devient triste, remue peu, son poil est hérissé ; il se met en boule, vient se grouper avec ses congénères. Il présente un myosis évident et reste des heures entières immobile. Il ne mange pas, a de la diarrhée et, le deuxième jour après l'injection, meurt sous l'influence d'une paralysie qui atteint d'abord les membres et gagne ensuite la respiration.

Si la dose est doublée, les phénomènes varient ; le premier phénomène observé est un myosis intense, ensuite la respiration devient irrégulière et lente. Trente à soixante minutes après, sans que rien l'ait fait soupçonner, surviennent des convulsions cloniques et toniques qui se terminent avec la vie de l'animal. Si la dose est triple, l'animal meurt en moins de deux minutes par paralysie primitive du cœur sans qu'aucun phénomène le précède ou l'annonce. Parfois on observe en même temps un myosis intense. Avec des doses moindres, les phénomènes sont à peu près les mêmes, mais sont fugaces.

En somme, chez le lapin, la toxicité du chorhydrate d'éméline se manifeste, tantôt par son action toxique sur le cœur (voie veineuse), tantôt par son action sur le système nerveux central (voie sous-cutanée, gastrique et musculaire), pour les doses faibles, tantôt par toutes les deux à la fois, pour les doses fortes.

6. **Chat.** — *Voie sous-cutanée.* — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 05. *Dose toxique* : 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Avec 0 gr. 015 par kilogramme, le chat en expérience, inquiet avant l'injection, devient calme peu après. Il est somnolent, reste accroupi, est indifférent à tout ce qui se passe autour de lui. Il vomit au bout de peu de temps ; les vomissements ne se répètent pas, il n'y a pas de diarrhée. Cet état d'indifférence et d'abattement disparaît en trois ou quatre jours.

Avec 0 gr. 02 par kilogramme, l'animal, après avoir paru normal un instant, se met à gémir. Les pupilles sont normales. Une demi-

heure après, apparaissent des convulsions, d'abord cloniques puis toniques. Au sortir de cette crise, le train postérieur reste incomplètement paralysé. Une heure après, il parvient à vomir, se couche et reste tranquille. Par instant, il a de la diarrhée liquide. Parésie manifeste qui se rétablit peu à peu. Cinq heures après l'infection, il recommence à vomir et a de la diarrhée intermittente. Le jour suivant, train postérieur paralysé. La respiration devient de plus en plus superficielle et, vingt-quatre heures après l'injection, l'animal meurt sans convulsions.

7. Pigeon. — Voie sous-cutanée. — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 01. *Dose toxique* : 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Après l'injection, le pigeon reste un moment immobile; ensuite apparaissent de la titubation et du myosis. C'est de cette façon que commence une période d'inquiétude dans laquelle l'oiseau hérisse ses plumes. La respiration devient bruyante. Il fait des efforts de vomissements et parvient à vomir. Le vomissement paraît le soulager, il redevient immobile. Un peu plus tard, il entre dans une période de convulsions, d'où il sort mort ou simplement paralysé.

La paralysie est surtout manifeste aux pattes, l'animal agite les ailes, mais ne peut marcher. La respiration devient de plus en plus superficielle et espacée; l'oiseau fait quelques inspirations bruyantes et meurt en moyenne une heure après l'injection. Ce résultat est obtenu avec le triple de la dose minima mortelle. Si on double seulement cette dose, on observe les mêmes phénomènes, mais les convulsions manquent; par contre, une fois que l'animal est parvenu à vomir, il se met dans un coin de la cage, ferme les yeux et reste immobile jusqu'à ce que survienne la parésie qui finit par le tuer. Mort en un ou deux jours.

b) *Voie musculaire.* — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 02. *Dose toxique* : 0 gr. 02 par kilogramme d'animal.

Symptômes — Avec 0 gr. 10 par kilogramme d'animal, les effets sont très violents. Une à deux minutes après l'injection, on voit se manifester du myosis, l'animal tombe sur le côté, cesse de respirer et meurt. Avec des doses moindres, les effets sont les mêmes que ceux-ci, mais moins intenses.

8. **Chien.** — a) *Voie sous-cutanée.* — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 05. *Dose toxique* : oscille entre 0 gr. 005 et 0 gr. 0075 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Avec des doses fortes, comme 0 gr. 05 par kilogramme d'animal, on observe les phénomènes suivants : inquiétude durant deux à quatre minutes, pendant lesquelles l'animal crie, le myosis apparaît alors ; puis, soudain, il tombe en convulsions toniques avec opisthotonos et pousse des cris violents. Il sort de cet état convulsif quelques minutes après, mais reste en état de paralysie flaccide. Il veut se lever, mais réussit seulement à se mettre debout sur ses pattes de devant. Le train postérieur reste abaissé, les respirations pendant cette période s'espacent et prennent un caractère de soupirs. Par moments, reviennent d'autres convulsions toniques, pendant lesquelles il n'est pas rare de voir uriner l'animal. Il gémit constamment, essaie de se lever, de marcher, mais en général n'y parvient pas. Les vomissements avec ces doses sont très rares et quand ils existent paraissent soulager l'animal. S'il peut rester debout, on constate qu'il a des mouvements d'oscillation latérale, et sa démarche est spasmodique ; généralement, il reste couché, roulé en boule, sans réagir quand on l'appelle, respirant tantôt bien, tantôt en soupirant, jusqu'à ce que survienne la mort, quatre à huit heures après l'injection.

b) *Voie musculaire.* — Solution dans l'eau distillée 1 cc. = 0 gr. 05. *Dose toxique* : oscille entre 0 gr. 005 et 0 gr. 0075. Mêmes symptômes que ci-dessus.

c) *Voie gastrique.* — Même solution, introduite par une sonde œsophagienne ; la *dose toxique* oscille entre 0 gr. 0075 et 0 gr. 01.

Symptômes. — Les phénomènes vomitifs paraissent être plus précoces et plus constants par cette voie; mais en aucun cas les vomissements ne durent plus d'un jour. La diarrhée fait son apparition le deuxième ou le troisième jour et dure une semaine environ, quand l'animal ne meurt pas. Si la dose est mortelle, elle dure jusqu'à la mort. En dehors de cela, la symptomatologie est la même que pour la voie sous-cutanée.

d) *Voie intraveineuse.* — Solution de Ringer-Locke, 1 cc. = 0 gr. 05, dans la veine saphène. *Dose toxique* : oscille entre 0 gr. 0025 et 0 gr. 0035 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Dépendent de la dose employée. Avec 0 gr. 0075 par kilogramme et en faisant une injection brutale, il se produit en premier lieu, deux ou trois minutes environ après l'injection, une respiration bruyante et l'animal meurt par paralysie primitive du cœur. Si la dose a été plus forte, si elle atteint par exemple 0 gr. 01 par kilogramme, la mort est brutale et arrive sans être précédée d'aucun phénomène précurseur.

Si la dose est de 0 gr. 003 par kilogramme, il se produit du myosis et de la tristesse, l'animal s'accroupit dans un coin et ne répond plus à l'appel. Les tremblements sont fréquents; lors des mouvements, on constate des paralysies. Les vomissements sont rares et l'animal meurt de 24 à 48 heures après, sans convulsions, sans agitation. L'animal demeure couché, sa respiration devient de plus en plus superficielle et finit par cesser complètement.

e) *Voie rachidienne.* — Solution dans le Ringer-Locke 1 cc. = 0 gr. 025. Injection dans le canal rachidien, entre l'atlas et l'axis. Mélange de la solution et du liquide céphalo-rachidien dans la seringue. *Dose toxique* : 0 gr. 0005 par kilogramme d'animal.

Symptômes. — Les animaux qui reçoivent 0 gr. 002 par kilogramme tombèrent immédiatement paralysés, ne réagissant plus aux excitations extérieures et moururent en apnée de trois à huit minutes après l'injection. Si la dose est moindre, si l'on donne par exemple

0 gr. 001 par kilogramme, on observe qu'il y a une période d'excitation pendant laquelle l'animal respire bruyamment, s'agite et ensuite se couche, demeure immobile ; la respiration devient alors superficielle, il ne peut marcher, puis il est en proie à une paralysie flaccide et meurt une ou deux heures après.

Avec 0 gr. 0005 par kilogramme, le phénomène que l'on constate est analogue, sauf que l'on distingue mieux comment apparaît la paralysie qui débute par les membres inférieurs, l'animal les traîne sous lui, ensuite il se couche, semble dormir, et c'est alors que survient la mort.

Influence de la dilution des solutions de chlorhydrate d'émétine. — Guglielmetti entreprit, chez le chien, l'étude de la toxicité par voie veineuse avec des solutions diluées : solution dans le Ringer-Locke, telle que 20 cc. = 0 gr. 01 de chlorhydrate d'émétine Merck. Injection dans la saphène en cinq minutes. La dose minima mortelle pour le chien avec cette dilution oscillerait entre 0 gr. 0125 et 0 gr. 0140 par kilogramme d'animal. Les animaux meurent dans la majorité des cas au bout de 24 à 48 heures après l'injection.

Il y a donc une grande différence entre les doses toxiques, lorsqu'on emploie les solutions diluées ou les solutions concentrées par voie veineuse. Avec les solutions diluées, la toxicité serait d'environ 0 gr. 02 par kilogramme, tandis qu'avec les solutions concentrées, il suffit de 0 gr. 0025 à 0 gr. 0035 par kilogramme, c'est-à-dire d'une dose cinq fois moindre.

Un autre point important est la *rapidité de l'injection*. Lorsqu'on emploie les solutions concentrées en faisant une *injection rapide* à petite dose, le chien meurt plusieurs jours après ; tandis qu'avec les doses diluées, quand il ne meurt pas le troisième ou le quatrième jour, il ne meurt pas du fait de l'alcaloïde. La rapidité de l'injection a aussi son importance, même avec les solu-

lions diluées ; si l'injection est rapide (une minute, par exemple), l'animal meurt pendant l'injection, même avec des doses inférieures à la minima mortelle.

Conclusions sur la toxicité massive du chlorhydrate d'émétine. Nous résumerons cette étude sur la toxicité massive du chlorhydrate d'émétine par quelques remarques importantes.

Tous les auteurs ayant étudié la question antérieurement à Guglielmetti, par exemple Maurel et Dalimier, donnent des doses toxiques trop faibles. Cela tient peut-être à ce qu'ils n'ont pas employé les mêmes émétiques que l'auteur argentin. J'en doute, cependant, car, avec l'émétine Dausse, j'ai eu des résultats très voisins de ceux de Guglielmetti.

Voici donc quelles sont les conclusions que j'adopte, très voisines de celles de ce dernier auteur :

1° La *dose toxique* (minima mortelle) est à peu près la même pour tous les animaux, lorsqu'on agit par *voie sous-cutanée*. Elle est uniformément de 0 gr. 02 par kilogramme d'animal, pour la grenouille, le crapaud, la souris blanche, le rat blanc, le cobaye, le chat et le pigeon. La souris grise et le lapin sont plus sensibles (0 gr. 015 à 0 gr. 02). C'est le chien qui présente le maximum de sensibilité (0 gr. 005 à 0 gr. 0075).

2° La *dose toxique* (minima mortelle) par *voie musculaire*, pour les divers animaux, est la même que par voie sous-cutanée, mais les phénomènes de l'intoxication apparaissent et disparaissent plus vite :

3° La *dose toxique* par *voie gastrique* est de 0 gr. 03 chez la grenouille, 0 gr. 02 pour le cobaye et le lapin, 0 gr. 0075 à 0 gr. 001 pour le chien.

4° La *dose toxique* par *voie veineuse* est de 0 gr. 01

pour la grenouille et le crapaud, mais beaucoup plus faible en ce qui concerne le lapin, le cobaye et le chien, animaux chez lesquels elle oscille entre 0 gr. 0025 et 0 gr. 0035 par kilogramme.

5° La dose toxique par voie rachidienne est de 0 gr. 0005 chez le chien. C'est la voie par laquelle le pouvoir toxique se manifeste avec le plus d'intensité.

6° Lorsque l'introduction a lieu par les voies sous-cutanée, musculaire ou gastrique, la concentration et la rapidité de l'injection n'ont pas d'importance ; par les voies intraveineuse et rachidienne, la concentration augmente nettement le pouvoir toxique, la rapidité de l'injection agit de même. Le pouvoir toxique est diminué par la dilution de la solution et par la lenteur de l'injection.

7° Le chlorhydrate d'émétine est une substance très toxique qui détermine la mort des animaux par une double action sur le cœur et le système nerveux. Il agit brutalement sur le cœur par les doses fortes et sur le système nerveux central par les doses faibles.

II. TOXICITÉ DIFFÉRÉE

La toxicité différée ou *mediale* est celle dans laquelle on envisage l'effet d'une dose d'émétine injectée en une seule fois et susceptible de déterminer la mort au bout d'un temps assez long. Lorsqu'on agit avec les doses fortes, indiquées au précédent paragraphe, l'animal meurt dans un laps de temps assez court, vingt-quatre heures en principe. Si l'on agit avec des doses moindres, on obtient, ou le rétablissement complet en quelques

jours, ou la mort après des phénomènes de déchéance progressive, de *cachexie émétinienne* très caractéristiques.

Expériences personnelles sur la souris. — J'ai expérimenté sur la souris grise, par *voie sous cutanée*, en employant une demi-dose mortelle. La dose *toxique médiate moyenne* (dose cachectisante) est de 0 gr. 005 par kilogramme d'animal chez la souris. Voici le résumé d'une de mes expériences particulièrement frappante :

6^e expérience. — Petite souris grise pesant 8 grammes. Injection dans le tissu sous-cutané abdominal d'une solution de chlorhydrate d'émétine Dausse dans l'eau distillée, telle que 1 cc. = 0 gr. 0004.

Sam^{edi} 2 février 1918, 13 h. 40. — Souris vive et bien portante. Respiration : 120. Injection de 1/20 de milligramme de chlorhydrate d'émétine

Emission d'urine, vingt secondes après l'injection. L'animal frissonne. Le nombre des respirations paraît augmenter pendant quelques instants.

13 h. 45. — La souris se met en position d'écureuil, sautille, réagit vivement à la frayeur, traîne un peu le membre inférieur droit.

13 h. 50. — Le nombre des respirations est de 94.

14 heures. — La souris semble redevenir normale. Elle est très vive. Respiration : 82.

16 heures. — L'activité diminue. On observe de la torpeur et une légère parésie des deux membres inférieurs. La souris paraît comme essoufflée; il y a de la gêne respiratoire et du tirage. Les mouvements respiratoires déterminent des oscillations de la tête. Respiration : 76.

17 heures — L'animal est triste et tremblant, la tête est basse. Il réagit faiblement, lorsqu'on l'effraie. Respiration : 72. Il mange cependant le fromage qu'on lui présente.

Dimanche 3 février. — L'animal est triste, roulé en boule, le poil est hérissé, il tremble. Les membres inférieurs sont parésiés. Il mange avec appétit.

Lundi. — Activité assez grande. Respiration : 80 tout le jour. L'animal mange bien à plusieurs reprises ; cependant il semble maigrir très vite.

Mardi, 9 heures. — L'animal a très peu mangé dans la nuit. Il est blotti dans un coin, triste, assoupi, les yeux fermés. Il paraît très affaibli. Il est maigre et piteux. Respiration : 84 avec hoquets et tirage. La souris prend l'attitude de l'écureuil debout, manifestement par gêne respiratoire.

15 heures. — Les mouvements sont hésitants, ébrieux. Somnolence, yeux constamment fermés.

Mercredi, 8 heures. — Les mouvements respiratoires sont faibles et superficiels. Respiration : 20. Les respirations s'espacent progressivement. L'animal ne réagit plus à la frayeur. Il n'est pas parésié. Il reste sur ses quatre pattes et ne bouge pas, la tête s'incline ; il semble que le cou ne puisse plus porter la tête, qui s'appuie par terre sur le museau.

9 heures. — Respiration : 8. L'animal garde la même posture ; si on le pique, il n'ouvre pas les yeux et ne bouge plus.

10 heures. — Respiration : 4. La torpeur progressive se transforme en narcose, l'animal meurt debout, le museau appuyé sur le sol, tout doucement, sans convulsions. Il entre en rigidité cadavérique immédiate. Le cadavre garde cette position.

L'autopsie ne présente rien d'intéressant à signaler.

Cette expérience est un exemple frappant de la cachexie émélinienne à marche rapide.

Expérience de Guglielmetti sur le chien. — J'extrais des travaux de Guglielmetti sur la toxicité de l'évétine chez le chien quelques résultats qui peuvent s'appliquer à l'étude de la toxicité différée.

Si la dose injectée par cette voie est de 0 gr. 002 à 0 gr. 004, peu après l'injection, l'animal devient triste et somnolent, reste couché en permanence, devient indifférent à tout. Il s'alimente peu, mais boit beaucoup d'eau. Il vomit le premier jour ; au bout de deux ou trois jours, les vomissements disparaissent ; il se manifeste une diarrhée non sanglante, abondante, qui déprime l'animal. L'anai-

grissement s'accuse les jours suivants ; il y a de la dépression nerveuse et de la faiblesse. L'animal titube en marchant ; ses membres sont agités de tremblements ; chez certains, il se forme des escarres. Bientôt il ne bouge plus du tout, refuse de s'alimenter et finit par mourir en cachexie, dans un temps qui varie de quatre à douze jours après l'injection.

Si l'on opère par la *voie veineuse* chez le chien, on observe qu'avec 0 gr. 0025, la mort ne se produit que dix à quinze jours après l'injection. Les animaux vont bien pendant trois ou quatre jours, ensuite l'amaigrissement commence avec les mêmes phénomènes nerveux : tremblement, parésie, marche titubante, qui les conduit peu à peu à la mort par cachexie.

Si l'on agit par la *voie rachidienne*, chez le même animal, avec une solution de chlorhydrate d'émétine dans le Ringer-Locke, telle que 1 cc. = 0 gr. 025, de façon à donner à l'animal 0 gr. 0035 par kilogramme, il meurt lentement après des phénomènes de cachexie progressive. Si la dose n'est que de 0 gr. 00025, après trois ou quatre jours de dépression, de marche ébrieuse, il se remet et redevient normal en dix ou quinze jours. J'estime que l'on peut déduire de ces expériences de Guglielmetti que la *dose toxique médiate*, chez le chien, est de 0 gr. 003 par voie sous-cutanée, également de 0 gr. 003 par voie veineuse et de 0 gr. 0003 par voie rachidienne.

J'ai fait une seule expérience sur la toxicité par voie veineuse chez le chien. Un chien, de 6 kil. 500 est mort de cachexie émétinienne au bout de quatre jours, en ayant reçu en une fois dans les veines que 0 gr. 01 d'émétine, ce qui correspond à peine à 0 gr. 0016 par kilogramme. Sans vouloir me baser avec trop d'affirmation sur cette expérience unique, je crois que Guglielmetti donne un chiffre trop fort pour la toxicité différée par voie veineuse

Je crois pouvoir tirer de cette trop brève étude sur la *toxicité différée* de l'émétine les conclusions suivantes, neuves et précises :

1° *La dose toxique médiate de chlorhydrate d'émétine chez chaque animal demeure proportionnelle à la dose toxique immédiate (ou dose toxique massive) ;*

2° *La dose toxique médiate est sensiblement égale à la*

moitié de la dose toxique immédiate, quelle que soit la voie d'introduction ;

3° La mort par toxicité médiate (ou différée) survient dans une période de temps qui varie entre vingt-quatre heures et vingt jours. Elle est toujours précédée par des phénomènes caractéristiques de cachexie émétinienne (émétisme).

Cachexie émétinienne. — La cachexie émétinienne est une déchéance organique progressive, très spéciale, que présentent, d'une façon générale, tous les animaux intoxiqués par une dose d'émétine qui n'est pas brutalement mortelle.

Elle est caractérisée par des phénomènes d'amaigrissement rapide, avec vomissements et diarrhée, accompagnés de parésie musculaire, plus ou moins étendue. A côté de ces symptômes généraux, on observe de la bradycardie et de l'asthénie cardiaque, liés à des troubles respiratoires d'importance variable. Il y a un peu d'hypotension, souvent de l'arythmie cardiaque.

La respiration devient plus superficielle, on sent qu'elle est gênée par la parésie des muscles de la cage thoracique.

Comment expliquer ces graves phénomènes cachectiques ? L'émétine est surtout un toxique du système nerveux central et du myocarde. Dans l'intoxication lente, toutes les fonctions organiques paraissent troublées. Le foie est insuffisant, il est gros et congestionné ; sa fonction glycogénique paraît suspendue ; au microscope, Morin a vu, chez le cobaye, les travées hépatiques en dégénérescence granuleuse.

Le rein anémié élimine peu ; il y a oligurie avec rétention de l'urée et des chlorures. Le tube digestif, aux

points d'élimination du toxique, se congestionne et s'ulcère, ce qui produit une dyspepsie gastro-intestinale extrêmement accusée, avec diarrhée continuelle séro-sanguinolante, une vraie *dysenterie émélinienne*. Quelle est la cause principale de la cachexie ? Il y a à la fois insuffisance hépatique, rénale et cardiaque. En observant cette *cachexie toxique* avec point de départ cardiaque, on ne peut s'empêcher de songer à la *cachexie pathologique* des cardiopathes.

Mais la dépression, l'insuffisance nerveuse existent aussi en même temps.

Certainement, toutes ces causes se superposent pour contribuer à déterminer cette déchéance organique à marche rapide, qui aboutit à la mort par paralysie progressive du cœur avec arrêt en diastole.

III. — TOXICITÉ ACCUMULATIVE

La *toxicité accumulative* est celle dans laquelle on envisage l'effet de plusieurs doses faibles d'émétine, non mortelles isolément ; mais qui, introduites par injections quotidiennes chez l'animal, finissent par aboutir à la mort par une sorte d'addition de leur pouvoir toxique au sein de l'organisme.

Guglielmetti, le premier (1916), rechercha si l'émétine peut s'accumuler dans l'organisme animal. Il expérimenta sur huit cobayes, auxquels il injecta, chaque jour, excepté le dimanche, par voie sous-cutanée, 0 gr. 002 de chlorhydrate d'émétine par kilogramme d'animal. Au bout d'un mois, aucun des animaux n'était mort. Pendant la première semaine, quelques uns perdirent de leur poids, mais ils reprirent assez rapidement. Il crut pou-

voir conclure à l'absence d'accumulation ; mais il avait employé des doses trop faibles et des animaux insuffisamment réceptifs.

En observant chez l'homme les intoxications émétiniques à longue échéance, Dalimier (1917) émit l'hypothèse de la *toxicité accumulative* de l'émétine, qu'il expliqua par une très lente élimination ; mais la réalité du fait fut démontrée clairement sur l'animal (lapin, rat, cobaye) par les expériences de Méry et Million (1917) et celles de Walters et Koch (1917). Tout dernièrement, Guglielmetti (1918), expérimentant sur le chien, montra que cet animal est très sensible à la toxicité émétinique par accumulation.

Expériences de Méry et Million. — Dans leur communication à la Société de Biologie du 16 juin 1917, ces auteurs décrivent les phénomènes d'intoxication accumulative qu'ils ont observés sur un lapin de 2.180 gr. qui reçut un quart de centigramme (0 gr. 0025) de chlorhydrate d'émétine en injections quotidiennes sous-cutanées (solution à 0 gr. 25 pour 100). Il mourut dans la nuit qui suivit la vingt et unième injection, c'est-à-dire au bout de trois semaines, ayant reçu, par conséquent, 0 gr. 0525 d'émétine. La toxicité par accumulation en vingt et un jours a atteint le chiffre de 0 gr. 024 par kilogramme, le double seulement de la plus faible dose toxique globale enregistrée.

Expériences de Walters et Koch. — Walters et Koch obtinrent la mort d'un lapin par toxicité accumulative en trois semaines par l'injection de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'émétine par jour. Ils conclurent de leur étude que chez le lapin une demi-dose mortelle de chlorhy-

drate d'émétine, répétée quotidiennement par voie sous-cutanée, est fatale, lorsqu'on a donné un total équivalent à deux fois et demie la dose minima mortelle qui est de 0 gr. 015 par kilogramme d'animal.

Expériences de Guglielmetti. — En 1918, Guglielmetti reprit ces expériences en utilisant avec avantage la sensibilité toute spéciale du chien vis-à-vis de l'intoxication émétinienne. Voici le compte rendu de ses observations :

Un chien de 6 kilogrammes mourut au troisième jour après deux injections de 0 gr. 04 (dose trop forte).

Un chien de 13 kilogrammes mourut au neuvième jour après huit injections de 0 gr. 0023 (0,20 au total et 0,00191 par kilogramme et par jour).

Un autre chien de 8 kgr. 500 mourut au treizième jour après douze injections de 0 gr. 01 (0,12 au total et 0,00141 par kilogramme, soit 0,00165 par kilogramme et par jour).

Un chien de 10 kgr. 400 mourut au trente-quatrième jour après avoir reçu 0, 01 par jour (0, 34 au total, ce qui fait 0,0324 par kilogramme, soit 0,00095 par kilogramme et par jour).

Un chien de 8 kgr. 800 mourut au soixante-neuvième jour après avoir reçu 0 gr.0023 par jour (0,345 au total, ce qui fait 0, 0392 par kilogramme, soit 0,000668 par kilogramme et par jour).

Avec 0,0023 par jour pendant soixante-dix jours, un chien de 8 kilogrammes eut des symptômes d'intoxication, amaigrissement, etc., mais qui disparurent (0 gr. 175 en soixante-dix jours, ce qui fait 0,0218 par kilogramme, soit 0,00031 par kilogramme et par jour).

Les symptômes observés furent de la dépression, l'animal restant couché dans un coin, amaigrissement intense, quelques jours avant la mort de la tachycardie et de l'hypothermie. Les derniers jours, une faiblesse marquée, marche impossible ou oscillante, souvent de la dyspnée.

Conclusion : L'accumulation est donc possible chez le chien par administration quotidienne de 0 gr.00036 par kilogramme et par

jour, le un dixième de la dose toxique en vingt-quatre heures (0 gr. 005 par kilogramme). Une dose de un vingtième de la dose toxique ne produit que des effets passagers.

Je crois pouvoir tirer de cette étude rapide sur la toxicité accumulative les conclusions suivantes qui étendent celles de Guglielmetti :

1° La *toxicité accumulative* de l'émétine est un phénomène général dans la série animale ;

2° La *dose toxique accumulative* est égale au un dixième de la dose toxique massive par kilogramme et par jour ; elle est égale à 0,0015 pour le lapin et à 0,00050 pour le chien ;

3° La toxicité accumulative est toujours caractérisée par des phénomènes progressifs de cachexie émétinienne.

Il convient de faire remarquer que la toxicité accumulative de l'émétine n'a encore été étudiée que par voie sous-cutanée et pour le lapin et le chien seulement.

CHAPITRE III

ORDRE DE SENSIBILITÉ ET DE TOXICITÉ DES PRINCIPAUX ÉLÉMENTS ANATOMIQUES VIS-A-VIS DE L'ÉMÉTINE

Le professeur Maurel a dit : « L'émétine exerce son action, non sur les organes, mais sur les tissus ». Dans ses recherches sur les lois générales régissant les substances toxiques, il désigne, sous le nom *d'ordre de sensibilité*, l'ordre dans lequel les divers éléments anatomiques sont impressionnés par un agent chimique ou physique et,

sous le nom *d'ordre de toxicité*, celui dans lequel ces mêmes éléments anatomiques perdent leurs fonctions. Ces deux ordres se confondent pour certains agents ; pour d'autres, ils sont différents. L'émétine appartient à ce dernier cas.

Voici les résultats indiqués par Maurel en expérimentant avec ce toxique sur les tissus d'animaux des classes les plus diverses avec des doses toujours au-dessous des doses minima mortelles, de manière à pouvoir en déduire logiquement des notions utiles pour la thérapeutique :

1° *Ordre de sensibilité (ou d'électivité)*. — L'émétine a une action élective sur un élément anatomique, la *fibres lisse*. C'est le premier tissu impressionné. Après une paralysie de quelques minutes, la fibre se contracte et reste dans cette position un certain temps. Cette même action se fait sentir en même temps sur toutes les fibres lisses de l'organisme (tuniques musculaires des vaisseaux, de l'estomac, de l'intestin, etc.).

Les tissus de tous les animaux présentent le même ordre de sensibilité, qui est le suivant, en allant du tissu le plus sensible vers le tissu le moins sensible :

- 1° Fibre lisse.
- 2° Nerf sensitif.
- 3° Nerf moteur.
- 4° Fibre striée.
- 5° Fibre cardiaque.
- 6° Leucocytes.
- 7° Hématies.

2° *Ordre de toxicité (ou de perte des fonctions)*. — Lorsque la quantité d'émétine injectée atteint la dose toxique,

les éléments anatomiques perdent leur fonction dans l'ordre suivant (qui diffère nettement de l'ordre de sensibilité) :

1° Nerf sensitif.

2° Nerf moteur.

3° Fibres striées.

4° Fibres cardiaques.

5° Fibres lisses.

6° Leucocytes.

7° Hématies.

Ces notions, peut-être un peu absolues, sont cependant intéressantes à signaler.

DEUXIÈME PARTIE

I. LÉSIONS ANATOMIQUES PRODUITES PAR L'ÉMÉTINE. —

TOXICOLOGIE

Dans toutes les autopsies d'animaux intoxiqués que j'ai pratiquées, j'ai rencontré à peu près les mêmes lésions macroscopiques que celles que signale Guglielmetti. Les observations décrites ci-dessous proviennent d'animaux empoisonnés par l'émétine et examinés moins de deux heures après la mort. Les lésions sont les mêmes, quelle que soit la voie d'introduction de la substance toxique ; elles sont aussi sensiblement les mêmes dans toute la série animale.

1° *Système nerveux*. — Les *méninges*, le *cerveau* et la *moelle* paraissent toujours normaux, même du côté du bulbe; il n'y a jamais ni congestion, ni anémie apparente.

2° *Système circulatoire*. — Le *péricarde* est normal. Le cœur, non modifié d'aspect, est toujours arrêté en diastole et contient des caillots sanguins non modifiés. Les gros vaisseaux ne sont jamais altérés.

3° *Système respiratoire*. — Les *plèvres* ont leur aspect ordinaire ; les *poumons* sont normaux ; quelquefois ils sont pâles et exsangues. Je n'ai jamais rencontré les ecchymoses et les phénomènes d'hépatisation que signalent Magendie et Pécholier, même en employant des doses très élevées.

4° *Système digestif*. — C'est sur tout l'ensemble de l'appareil digestif que les lésions sont le plus manifestes. La paroi de l'*œsophage* est le plus souvent normale, mais ce conduit renferme quelquefois des reliquats de bile dus aux vomissements. L'*estomac* contient souvent de la bile ; sa muqueuse est fortement congestionnée. L'*intestin* est généralement flasque ; il a un aspect lie de vin très caractéristique, qui est dû à ce que sa muqueuse est vivement congestionnée. Il y a souvent des suffusions sanguines entre la couche épithéliale et le chorion. Dans les cas d'intoxication lente, on peut même voir des érosions et des ulcérations de la muqueuse intestinale. La congestion est toujours plus forte dans le jéjunum que dans l'iléon. Pourtant le gros intestin est congestionné et souvent même l'hyperémie s'étend jusqu'au rectum. L'intestin contient une quantité considérable de bile, surtout abondante dans le duodénum et le jéjunum. On trouve quelquefois dans la lumière intestinale un contenu séro sanguinolent qui est parfois constitué par du sang pur.

Le *foie* est toujours gros et congestionné ; en le coupant, il sort du sang et de la bile en abondance. La *viscicule biliaire* est souvent distendue par une grande quantité de bile. Le *pancréas* ne présente rien de particulier. La *rate* est grosse et congestionnée.

5° *Système excréteur*. — Les reins sont souvent gros et congestionnés.

6° *Système musculaire*. — Les muscles, la plupart du temps normaux, sont quelquefois manifestement flasques ou bien, au contraire, tétanisés par les crises convulsives, si bien que la rigidité cadavérique semble apparaître avant la mort.

Toxicologie. — L'émétine se rencontre à peu près

uniquement dans les organes propres à son élimination. L'alcaloïde semble disparaître de tous les points de l'organisme et s'accumuler dans certains organes d'élection étudiés dans le chapitre suivant. Nous avons indiqué dans un article spécial du livre I^{er}, consacré à la chimie, les méthodes de choix pour la *recherche de l'émétine dans les tissus* (méthode de Valenti). L'émétine n'existe pas encore dans l'urine pendant les premières heures qui suivent la mort ; c'est dans la paroi intestinale et dans le foie qu'il faut surtout la rechercher.

II. VOIES D'ÉLIMINATION DE L'ÉMÉTINE

Labbée et d'Ornellas firent les premières expériences pour déterminer les voies d'élimination de l'*émétine ancienne*. Voici comment ils opérèrent :

L'estomac, l'intestin, le foie, broyés, sont traités séparément, à froid et à chaud, par le mélange d'alcool et d'éther. Les extraits ainsi obtenus doivent dissoudre la totalité de l'émétine contenue dans ces organes. Pour la mettre en évidence, on utilise un procédé physiologique. Ces extraits sont injectés à des pigeons qui meurent en présentant les symptômes caractéristiques de l'intoxication émétinienne.

Pour déterminer les voies d'élimination du *chlorhydrate d'émétine* actuel, Guglielmotti se guida sur les lésions anatomiques qu'il produit et sur les réactions chimiques qui permettent de le déceler.

Dans les autopsies, il n'a constaté de lésions que sur trois organes : l'*intestin*, l'*estomac* et le *foie*. Ces trois viscères ont donné des résultats positifs par la réaction de Valenti (chlorate de K et HCl fumant), décrite dans

notre livre premier, qui est vraiment spécifique de l'émétine.

Le contenu intestinal des animaux morts d'intoxication émétinienne, le jour même, a toujours donné une réaction positive, quelle que soit la voie d'administration du poison. Le foie a toujours également donné une réaction typique.

Avec la bile, les résultats n'ont pas été aussi nets ; car il y a à lutter, pour opérer cette réaction colorée, contre la couleur normale de cette sécrétion, aussi les résultats sont ils toujours difficiles à interpréter.

Voici textuellement comment s'exprime Guglielmetti : *En dehors de l'estomac, de l'intestin, du foie, du contenu stomacal et intestinal et de la bile, en aucun autre organe, la réaction de Valenti n'a pu mettre en évidence la présence d'émétine, quelle que soit la voie et la forme d'introduction dans l'organisme.*

Pour prouver cette localisation de l'émétine dans certains organes d'élection et sa prompte disparition du plasma sanguin, Guglielmetti a effectué les expériences suivantes :

Lorsqu'on fait à un chien une injection intraveineuse forte de chlorhydrate d'émétine, si l'animal ne meurt pas de paralysie du cœur, on peut observer un phénomène curieux ; si on sacrifie l'animal au bout de deux heures et que l'on recherche l'émétine par la réaction de Valenti, on verra qu'elle n'est positive que dans les organes précédemment nommés ; mais, dans le sang (plasma et caillots), la réaction est parfaitement négative. On voit donc que l'émétine donnée par voie endoveineuse s'accumule d'une manière rapide vers la muqueuse gastro-intestinale et vers le foie. Si l'injection est faite par voie sous-cutanée (0,30 gr. pour un chien de 10 kilogrammes), la réaction de Valenti démontre que l'émétine est passée dans le foie et la muqueuse gastro-intestinale trois heures après.

Guglielmetti conclut de ces expériences, que c'est une erreur de donner l'émétine par voie intraveineuse, quand il s'agit de combattre un parasite ou une maladie qui réside dans les voies gastro-intestinales ou dans le foie ; car, si on la donne par voie sous-cutanée, elle tend à s'accumuler en ce point et on a l'avantage de pouvoir donner de plus fortes doses avec moins de danger pour le cœur.

Aux organes d'élimination, indiqués par Guglielmetti, il convient d'ajouter les *glandes salivaires* (Choupe et Polichronie) et le *rein*, puisque l'émétine est décelable dans l'urine, trois ou quatre heures après son introduction dans l'organisme ; toutefois, ce sont des voies d'élimination très secondaires.

III. ANTIDOTES DE L'ÉMÉTINE

Après avoir fait l'étude du poison et de ses effets toxiques sur l'organisme animal, il est logique de dire quelques mots des *antidotes* 1) qu'on a cherché à lui opposer. Malheureusement, ce chapitre est encore à peu près vide à l'heure actuelle.

Le professeur Grasset et Amblard sont les seuls auteurs qui aient entrepris des recherches pour trouver une substance *antagoniste* de l'émétine ancienne. En 1881, par de minutieuses expériences faites dans le laboratoire de thérapeutique de la Faculté de médecine de Montpellier,

(1) Nous attribuons à l'*antidote* la définition précise donnée par Guebler : substance agissant contre la substance toxique au moyen de ses propriétés physiologiques antagonistes.

ils montrèrent que l'*atropine* peut être, chez la grenouille et dans certaines conditions particulières, un bon antidote de l'*émétine*.

Dans une première série d'expériences, ils montrèrent que l'*atropine* et l'*émétine*, prises isolément, semblent avoir sur le cœur sain de la grenouille une action plutôt *synergique* qu'*antagoniste*, les effets physiologiques de l'*atropine* se rapprochant beaucoup de ceux de l'*émétine*, tout en étant bien moins intenses. Dans une seconde série d'expériences, ils observèrent que l'*atropine* *réaccélère* le cœur de grenouille *ralenti* par l'*émétine*, ce qui leur fait attribuer une action antagoniste à ces deux substances. Cet antagonisme physiologique n'est bien manifeste que dans certaines conditions que les auteurs montpelliérains exposent ainsi :

« Si l'on veut démontrer l'antagonisme de l'*émétine* et de l'*atropine* (chez la grenouille), il faut injecter l'*émétine* *sous la peau*, milligramme par milligramme, jusqu'à ce qu'on ait produit le brusque ralentissement cardiaque caractéristique. Si, à ce moment, on instille *sur le cœur* une gouttelette d'une solution concentrée, 1/10 de sulfate d'*atropine*, on verra se produire une réascension de la courbe des pulsations extrêmement remarquable. »

L'*atropine* a donc vis-à-vis de l'*émétine* une action analogue à celle qu'elle exerce vis-à-vis de la pilocarpine, de la muscarine, etc.; elle n'accélère le cœur de grenouille que lorsqu'il est ralenti par l'*émétine*.

Ces expériences, qui ont un grand intérêt théorique, apportent une preuve nouvelle à la grande loi thérapeutique générale qui déclare que les actions thérapeutiques d'un médicament sur l'organisme malade ne peuvent pas se déduire toujours de ses actions physiologiques sur l'organisme sain.

Ce qui se produit sur le cœur de la grenouille ne se reproduit malheureusement pas sur les autres animaux, et il est impossible d'en tirer des conclusions utiles pour l'homme.

Les expériences de Grasset et Amblard n'ont pas été reprises avec l'émétine moderne.

BIBLIOGRAPHIE EXPÉRIMENTALE

- CHOUPEE. — Recherches thérapeutiques et physiologiques sur l'ipéca. Paris, 1874, in-8
- Etude expérimentale sur l'action de l'ipéca. (Progrès médical. Paris, 1874, t. II, pp. 403, 423, 439.)
- Recherches expérimentales sur les vomitifs les plus employés. (Archives de physiologie, 1875.)
- DALIMIER. — La toxicité du chlorhydrate d'émétine. (Presse médicale, 1917, n^{os} 4-33.)
- DYCE DUCKWORTH. — Observations upon the action of ipecacuanha and its alkaloids (Saint-Bartholomesos Hospital Reports. London, 1869. V pp. 218-230, et 1871, VII, pp. 91-125.)
- GRASSET et AMBLARD. — Emétine et atropine. (Montpellier-Médical, 1881, t. XLVII, pp. 101, 197 et 293.)
- GUGLIEMETTI. — El chlorhydrato de emetina. (Estudio experimental.) Thèse de médecine. Buenos-Aires, 1916. La Revua Medica Arg., 20 juin 1917, 20
- La Toxicité du chlorhydrate d'émétine. (Presse médicale, 1918, n^o 5, p. 43.)
- JACQUEMET. — Etude des ipécacuanhas. (Thèse de médecine. Lyon, 1887-88, n^o 433.)
- MAGENDIE et PELLETIER. — Recherches chimiques et physiologiques sur l'ipécacuanha (Journal de Pharmacie et sciences accessoires, t. III, n^o 4, avril 1817, p. 158.)
- MAUREL — C. R. Société de biologie (12 oct., 19 oct., 16 nov., 23 nov., 21 décembre 1901, 11 janvier 1902.)
- Bulletin général de Thérapeutique, 1902, t. I.
- Bulletin de l'Académie de médecine, 1914, 3^e série, t. LXXI.
- Archives de médecine expérimentale et d'anat. path., mai 1914.

- MÉRY et MILLION. — C. R. Société de biologie, 1917, n° 12, p. 592.
- MOULINIER. — Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux, 22 février 1914.
- ORNELLAS (D^r) — Mémoire sur l'action physiologique et thérapeutique de l'émétine. (Gazette médicale de Paris, 1873, vol. 2, p. 536.) Journal de thérapeutique, t. I, 1874, p. 142.
- PÉCHOLIER. — Recherches expérimentales sur l'action physiologique de l'ipéca. (Montpellier-Médical, 1862, t. IX, p. 420.)
- Action de l'ipéca à hautes doses. (Montpellier-Médical, 1864, t. XII, p. 489.)
- Théorie de l'action antihémotoïde de l'ipéca. (Montpellier-Médical, 1879, t. XLIII, p. 197.)
- PELLETIER et MAGENDIE. — Annales de chimie et de physique, t. IV, p. 172
- PODWYSSOTZKI (VON). — Beiträge zur Kenntnis des Emetins. (Arch. für exper. Path. und Pharm., 1879, t. XI, p. 231.)
- POLICHRONIE. — Etude expérimentale sur l'action thérapeutique de l'ipéca et de son alcaloïde. (Thèse de médecine. Paris, in-4°, 1874.)
- WALTERS AND KOCH. — The Journ. of Pharmacol. and experimental Therapeutics, 1917, 10-73.
-

LIVRE III

L'ÉMÉTINE CHEZ L'HOMME

Étude clinique

La première partie de ce livre III sera consacrée à l'étude de *la toxicité de l'émétine pour l'homme* suivant ses trois modalités.

Dans la deuxième partie, nous étudierons *l'action de l'émétine sur les principaux appareils de l'organisme humain, au cours de l'intoxication lente par l'émétine*, en nous appuyant sur la clinique et la physiologie expérimentale.

Dans la troisième partie, nous exposerons les *principales applications thérapeutiques de l'émétine*, que l'on peut déduire de ses effets physiologiques.

Enfin, nous terminerons en indiquant, en guise de conclusion générale, quelques notions nouvelles sur la *posologie de l'émétine* et le *choix de la voie d'administration*.

PREMIÈRE PARTIE

Toxicité de l'émétine pour l'homme

L'étude de la toxicité du chlorhydrate d'émétine pour l'homme est une question toute nouvelle et encore très mal connue. Elle est cependant d'importance majeure, car le domaine thérapeutique de l'émétine s'étend chaque jour. Tous les praticiens emploient l'émétine de façon courante, mais il en est qui ignorent que sa toxicité est très élevée (même lorsqu'on agit par petites doses souvent répétées), étant donné son important pouvoir d'accumulation.

La plus grande incertitude règne en ce qui concerne la posologie de ce nouveau médicament : tandis que Rogers préconise deux à quatre centigrammes, par voie sous-cutanée, pendant plus ou moins longtemps, Chauffard préfère employer plus rarement des doses hypodermiques plus brutales, jusqu'à dix et quinze centigrammes à la fois. Baermann et Heinemann, après de nombreuses expériences cliniques, déclarent qu'on doit employer l'émétine à la dose de quinze à vingt centigrammes par voie veineuse, sans dépasser vingt-cinq centigrammes pour une injection. Par voie hypodermique, ils recommandent de ne pas dépasser quinze centigrammes, ce qui est contraire à tout ce que nous a montré l'expérimentation physiologique, qui affirme que la voie sous-cutanée est la *voie de sécurité*.

Les auteurs ne sont donc d'accord ni sur les doses, ni sur la voie d'introduction. Ils ne tiennent aucun compte, ni de la dilution, ni de la rapidité de l'injection, facteurs d'importance primordiale, surtout en ce qui concerne la voie veineuse. Pour tâcher de mettre un peu de clarté dans l'étude de cette question, nous allons extraire, de toutes les observations publiées jusqu'à ce jour et de quelques observations personnelles, toutes les conclusions qu'elles peuvent nous fournir, en classant ces données comme dans le livre précédent suivant les trois modalités d'intoxication : I. Toxicité massive ; II. Toxicité différée ; III. Toxicité accumulative.

I. TOXICITÉ MASSIVE

La littérature médicale ne possède, à notre connaissance, aucun cas d'*intoxication massive* par le chlorhydrate d'émétine, car les expériences sur l'homme sont toujours obligatoirement prudentes, mais nous pourrions serrer la question de près en examinant les cas où de fortes doses ont été données et en faisant la comparaison avec l'animal.

1° *Toxicité massive par voie veineuse.* — Baermann et Heinemann (de Sumatra) sont les auteurs qui ont montré la plus grande audace en injectant 0,30 à 0,40 centigrammes en une seule fois par voie veineuse chez l'homme. Ces doses, beaucoup trop fortes, déterminent des accidents graves et même fatals, mais ne sont pas mortelles à très bref délai ; la mort ne se produit qu'au bout de plusieurs jours. *La dose intraveineuse immédiatement toxique pour l'homme, qu'aucune expérience n'a*

encore heureusement fournie, est donc certainement supérieure à 0,50 ou 0,60 centigrammes. En prenant pour base le poids humain moyen de 60 kilogrammes, la *dose minima mortelle par voie sanguine* correspond donc au moins à **0,008** par kilo.

L'homme serait donc proportionnellement beaucoup plus résistant que le chien, le lapin et le cobaye, mais beaucoup moins que le crapaud et la grenouille qui supportent 0,01 par kilo.

Ces chiffres présentent peu d'intérêt en thérapeutique pratique ; il suffit de savoir qu'il faut s'en tenir toujours très éloigné. Baermann et Heinemann, dans leurs conclusions, déclarent qu'il ne faut pas dépasser 0,25 centigrammes en une fois pour un homme adulte ; mais ces chiffres sont certainement beaucoup trop élevés (1/2 dose mortelle). Guglielmetti a observé des accidents avec 0,08 centigrammes intraveineux (malaise général, dyspnée) ; avec 0,10 centigrammes, il vit se produire une brusque défaillance.

La question de la *dilution*, de la *solution* et de la *rapidité* de l'injection joue un très grand rôle. Baermann et Heinemann ont employé comme dissolvant 100 cc. de sérum physiologique. L'injection doit être faite très lentement, à cause de l'action brutale du toxique sur le cœur.

En somme, l'introduction de l'émétine par la voie veineuse est très dangereuse et n'offre aucun avantage réel, car l'émétine se retrouve tout aussi bien dans l'intestin et dans le foie, lorsqu'on utilise la voie sous-cutanée. Nous adoptons absolument l'opinion de Guglielmetti qui veut que ce mode de traitement, préconisé par les médecins sumatriens, soit rayé de la thérapeutique. Au cas exceptionnel où l'on croirait devoir utiliser l'injection intraveineuse, il ne faudrait en aucun cas dépas-

ser 0,20 centigrammes d'émétine en solution au centième (pour un adulte).

2° *Toxicité par voie sous-cutanée.* — En ce qui concerne la *toxicité massive* par voie sous-cutanée, nous ne possédons encore aucune expérience concluante, nous en sommes réduits à des hypothèses par comparaison avec ce qui se passe chez l'animal. Il est probable que la *dose minima mortelle pour l'homme*, par voie hypodermique, est au moins deux fois plus élevée que celle que nous donnions au paragraphe précédent.

L'expérimentation physiologique nous a montré, en effet, que le chien est deux fois plus résistant par la voie sous cutanée que par la voie veineuse et que le lapin et le cobaye sont dix fois plus résistants. Il n'est donc pas exagéré d'admettre que ce chiffre de toxicité pour l'homme atteint au moins **0,015 à 0,02** par kilogramme. Il est même très probablement supérieur, car l'homme paraît bien moins sensible que le chien à l'intoxication émétinienne. Cependant, nous pouvons admettre qu'un homme de poids moyen de 60 kilogrammes sera rapidement tué par une injection hypodermique atteignant ou dépassant légèrement un gramme de chlorhydrate d'émétine.

L'introduction de l'émétine par la voie sous-cutanée sera la méthode de choix, lorsqu'on voudra faire une thérapeutique intensive. On pourra atteindre 0,20 à 0,25 centigrammes au cas d'injection unique. Dans le traitement continu, il ne faudra jamais dépasser 0,15 centigrammes par jour. La dilution et la rapidité de l'injection sont, par cette voie, des éléments d'intérêt très secondaire.

II. TOXICITÉ DIFFÉRÉE (OU MÉDIATE)

Cette modalité de l'intoxication envisage les cas dans lesquels, après une absorption unique, la mort ne se produit qu'au bout de plusieurs jours, trois à quinze jours en moyenne.

Baermann et Heinemann, expérimentant sur l'homme pour déterminer la dose maxima d'émétine qu'il peut supporter, observèrent plusieurs cas d'intoxication médiate après injection intraveineuse de 0,40 centigrammes de chlorhydrate d'émétine dissous dans 100 cc. de sérum. La mort se produisit au bout de six à quinze jours par cachexie progressive. La *dose minima mortelle pour l'homme par toxicité différée* est donc certainement de **0,006** par kilogramme pour la voie veineuse.

En ce qui concerne la voie sous-cutanée, aucune observation ne nous permet encore de donner un chiffre précis.

III. TOXICITÉ ACCUMULATIVE

Cette modalité est la plus importante à étudier, car c'est elle qui nous fournira le plus de renseignements utiles en pratique. La thérapeutique courante utilise les traitements continus à faibles doses quotidiennes ; mais cette forme de traitement, lorsqu'elle est mal surveillée, offre de graves dangers à cause du pouvoir d'accumulation que l'émétine possède à un haut degré, puisqu'on retrouve encore de l'émétine dans l'urine soixante jours après la cessation de la cure (Mattei et Ribon).

La littérature médicale offre déjà un assez grand nom-

bre d'observations d'intoxication accumulative chez l'homme. Nous étudierons sommairement, et en premier lieu les *cas mortels*, et ensuite les cas où des *accidents graves* se sont amendés peu à peu

1° *Cas mortels. — Cas de Snell.* — Mort d'une fillette de 5 ans, de 17 kilogrammes, qui reçut 0 gr. 033 de chlorhydrate d'émétine pendant vingt et un jours, ce qui fait au total 0 gr. 693 et correspond à 0 gr. 002 par kilogramme et par jour.

Cas de Lévy et Bowntree. — Mort d'un homme de 69 kgr. 5, qui reçut 0 gr. 09 de chlorhydrate d'émétine pendant dix-neuf jours, ce qui fait en tout 1 gr. 74 et correspond à 0,0013 par kilogramme et par jour.

Cas de Johnson et Murphy. — 1° Mort d'un homme de vingt-deux ans, qui reçut 0 gr. 58 en neuf jours, puis après un jour de repos 0 gr. 194 en trois fois, suivies de douze jours de repos ; ensuite 0,648 en dix jours ; huit jours de repos, puis 0, 194 en six jours ; ce qui fait au total 1 gr. 62 en quarante-quatre jours. 2° Cas mortel d'un homme de trente-huit ans, qui reçut 0 gr. 0648 par jour pendant douze jours ; repos de cinq jours, puis 0,0325 par jour pendant quatorze jours ; puis encore 0 gr. 0648 par jour pendant quatre jours. Total : 1 gr. 52 en trente-cinq jours.

Conclusion. — En somme, la *toxicité accumulative* de l'émétine chez l'homme est un fait bien démontré. La mort peut survenir à bref délai, même en employant la dose faible et très courante de 0 gr. 09 par jour, conti-

nuée pendant dix-neuf jours comme dans le cas de Lewy et Bowntree.

Les cas de Johnson et Murphy sont particulièrement intéressants, car ils nous montrent que, malgré les périodes de repos, le médicament ne s'est pas éliminé (voir plus loin *Élimination*), puisqu'il y a eu mort en quarante-quatre jours avec 1 gr. 62 et, en trente-cinq jours, avec 1 gr. 52.

Il est difficile de fixer pour la *toxicité accumulative* un coefficient de toxicité bien précis ; mais nous voyons par ces exemples cliniques que **0,0013** par kilogramme et par jour ont pu déterminer la mort d'un homme en dix-neuf jours.

Si l'on se rapporte à ce que j'ai dit dans le livre premier sur la toxicité accumulative chez l'animal, on voit que la loi générale que j'ai donnée s'applique également à l'homme. *La dose toxique accumulative pour l'homme est sensiblement égale au 1/10 de la dose toxique massive et au 1/5 de la dose toxique médiate, elle doit osciller autour de 1 milligramme par kilogramme et par jour. (La mort peut survenir à partir du vingtième jour, quelquefois même avant.)*

2° Accidents graves non mortels. — Dès que l'on atteint 1 gramme d'émétine par addition des doses quotidiennes, on observe de façon à peu près constante des troubles graves et plus ou moins durables qui sont les signes précurseurs de l'intoxication émétinienne mortelle. Ces troubles portent surtout sur les appareils nerveux, circulatoire, respiratoire, digestif et urinaire.

Il convient de les bien connaître pour conduire de façon judicieuse le traitement émétinien et prévenir les dangers d'intoxication grave.

Nous étudierons dans les chapitres suivants tout ce que l'on connaît actuellement sur les troubles apportés par l'émétine dans le fonctionnement de l'organisme humain. Nous dégagerons de toutes les observations déjà publiées et de nos observations personnelles toutes les notions utiles, que l'on peut en tirer. Nous terminerons cette étude par un tableau d'ensemble des signes précurseurs de l'intoxication aiguë par l'émétine.

DEUXIÈME PARTIE

Action de l'évétine sur les principaux appareils de l'organisme humain

Dans la première partie de ce troisième livre relatif à *l'intoxication évétinienne chez l'homme*, nous n'avons pas signalé les *symptômes principaux* qui apparaissent au cours de l'empoisonnement suivant ses trois modalités. Il convient maintenant de les étudier en détail, en analysant séparément l'action de l'évétine sur les divers appareils de l'organisme humain. Nous dirons ensuite quelques mots des *lésions anatomiques* qu'elle provoque et de ses *voies d'élimination*. Nous terminerons par une sorte de synthèse de tous ces symptômes en faisant un tableau général des *signes précurseurs de l'intoxication par l'évétine*.

I. ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Tous les anciens auteurs qui étudièrent l'action de *l'évétine impure* sur l'animal sont d'accord pour reconnaître qu'elle exerce une *action dépressive* sur le système nerveux. Magendie parle d'*action narcotique*, Pécholier d'*action contro stimulante* et von Podwyssotzki d'*action paralytique générale*.

Ce phénomène d'*asthénie générale* s'accompagne de ralentissement des battements cardiaques et des mouvements respiratoires. Il est rapidement suivi de parésie musculaire avec paralysie sensitive et abolition des réflexes. Cette action dépressive peut être fugace ou permanente et amener la mort par paralysie cardiaque ; la mort est généralement précédée de convulsions très vives.

Expérimentant sur l'*émétine moderne*, Guglielmetti a signalé la fréquence du *myosis*, il a observé une *hypo-excitabilité* peu marquée des nerfs sensitifs. Maurel a décrit une action *anesthésique locale*.

Les troubles nerveux dus à l'intoxication par l'émétine se présentent chez l'homme avec des caractères assez voisins de ceux que nous venons de résumer.

Il suffit pour s'en rendre compte de jeter les yeux sur les observations suivantes. Citons d'abord l'observation de Spehl et Colard (de Bruxelles), qui est une des plus anciennes (1914) :

Cas de Spehl et Colard. — Homme de vingt-huit ans, atteint de dysenterie amibienne, qui reçut tout d'abord, pendant six jours, deux injections sous-cutanées par jour de 0,03 centigrammes de chlorhydrate d'émétine (sol. à 3 pour 100), puis, pendant les douze jours suivants, 3 centigrammes répétés trois fois dans la journée. Le malade reçut, en somme, journellement 9 centigrammes d'émétine, ce qui fait au total 1 gr. 44 en dix-huit jours.

C'est à ce moment que commença la période d'intoxication qu'aucun symptôme jusque-là n'avait permis de prévoir. Le malade accusa d'abord une sensation de *lassitude générale*, surtout marquée aux membres supérieurs et inférieurs, mais particulièrement sensible au niveau de la nuque et du cou : il ne parvenait plus à « porter sa tête ». Les injections furent supprimées aussitôt, mais sans résultat. Quatre jours après, la sensation de fatigue se transforma en une *paralysie flasque* de toute la musculature. Les mou-

vements volontaires étaient très pénibles. Le malade n'arrivait pas à mâcher, à déglutir ou à articuler. La voix était hésitante, basse, monotone. Cependant le taux des urines se maintenait normal.

Le lendemain, la situation devint plus inquiétante encore : on redouta une paralysie des muscles respiratoires. Le cœur était rapide et faible, pouls 130, température normale.

Les réflexes cutanés persistaient, affaiblis. Les réflexes tendineux étaient fortement diminués. Pas de Babinski. La face était œdématiée.

L'examen des urines pratiqué à ce moment révéla une diminution dans le taux de l'urée et des chlorures ; pas d'albuminurie. L'urine traitée par l'ammoniaque et un mélange d'éther et d'alcool amylique ne donna pas la réaction des alcaloïdes de Tanret.

En raison de la gravité de la situation, on prescrivit des boissons diurétiques, une potion de tanin, des piqûres d'huile camphrée et des frictions de la peau à l'alcool.

L'état s'améliora au bout d'une dizaine de jours : la faiblesse était toujours extrême, mais la parole était plus aisée, les mouvements étaient plus faciles, mais aussi plus douloureux.

Vingt jours après, l'amélioration était très notable : œdème de la face disparu, réflexes revenus. Dans l'urine, l'urée et les chlorures avaient augmenté, l'asthénie avait presque disparu.

Quelques jours après, le malade quitte l'hôpital, ne se plaignant plus que d'un peu de faiblesse.

On voit que, comme chez l'animal, c'est *l'asthénie générale* et la *paralysie flasque de la musculature* qui dominent la scène. Le phénomène de la *tête ballante* est ici très net. (J'ai eu l'occasion de l'observer plusieurs fois chez la souris.) Il y a des paralysies diverses : mastication, articulation, déglutition, cordes vocales, qui sont très gênantes pour le malade. Les *réflexes* sont affaiblis ou abolis.

Ce qu'il faut signaler surtout, c'est que le *pouls est accéléré* (130), au lieu que nous l'avons toujours vu ralenti chez l'animal.

Cas de Velazco, de San-Salvador (d'après Guglielmetti). — Le malade reçut une injection de 0,06 centigrammes par jour pendant douze jours ; un mois de repos, puis 0,06 pendant huit jours. Total : 0,42 centigrammes en treize jours, un mois de repos, puis 0,48 en huit jours.

Faiblesse, asthénie musculaire, impossibilité de remuer les extrémités, analgésie généralisée, abolition des réflexes périostiques et osseux des membres supérieurs. Disparition des réflexes plantaires, faiblesse et accélération du pouls, hypothermie, constipation, trouble de la déglutition et de la phonation.

Leucocytose du liquide céphalo rachidien ; guérison rapide en quelques jours.

Ce cas ressemble beaucoup, en somme, au cas de Spehl et Colard, quoique la dose absorbée soit de beaucoup inférieure.

Vaccarazza (de Buenos-Aires), cité par Guglielmetti, rapporte trois cas :

1° Celui d'un homme de quarante-quatre ans, qui reçut au total 1 gr. 08 de chlorhydrate d'émétine par voie intraveineuse avec des repos. Les symptômes furent à peu près les mêmes que ceux précédemment décrits.

2° Celui d'un homme de vingt ans qui, après cinq injections hypodermiques de 0 gr. 10 de chlorhydrate d'émétine, présenta de la pesanteur de tête, des vertiges, de l'asthénie générale, des névralgies craniennes et quelques vomissements.

3° Celui d'une femme de trente-deux ans qui, après 0 gr. 72, présenta des symptômes de cachexie avec diminution de la force musculaire, diminution des réflexes tendineux et réaction douloureuse à la place des injections.

Mattei a publié, en 1917, une observation saisissante, montrant combien les troubles nerveux peuvent être prompts chez les sujets présentant de l'idiosyncrasie pour l'émétine :

Obs. VII. — Le malade D. L., âgé de vingt et un ans, a présenté, au deuxième jour de la cure émétinienne (0 gr. 16 de chlorhydrate d'émétine en quarante-huit heures), une impotence complète des quatre membres, avec crampes dans les mollets. Contracture en demi-flexion des membres supérieurs, abolition des réflexes tendineux et cornéens. La tête retombait de tous les côtés quand on asseyait le malade. Les nausées, l'hypotension complétaient le tableau clinique. Cinq jours après l'arrêt du traitement, le malade avait retrouvé sa mobilité normale.

Mattei cite, en outre, trois cas, chez lesquels il observa une impotence légère des membres inférieurs, avec abolition des réflexes tendineux et quelques douleurs vives dans les mollets. Les malades accusaient, en outre, un peu de gêne pour avaler avec parésie du voile du palais. Ils présentaient un trismus moyen qui dura près d'une semaine, comme l'ensemble des autres signes nerveux. L'hypotension, les nausées, l'anorexie se joignaient à ces manifestations nerveuses.

L'émétine peut toucher aussi le cerveau; dans les cas de Lévy et Bowntree, il y eut de la *stupeur* pendant une semaine. Elle produit fréquemment de la névrite: Lyons cite quatre cas de *névrite périphérique* et Eshleemann, un cas de *névrite grave* avec éruption cutanée purpurique.

Dans les cas où l'intoxication n'est pas poussée aussi loin pendant la cure émétinienne normale, chez les sujets sensibles, on peut aussi observer quelques troubles légers. Dans mon service de dysentériques de l'hôpital de Rodez, les malades recevant 0 gr. 08 par jour se plaignaient souvent d'*asthénie générale et de céphalée*. Plusieurs d'entre eux me disaient: « Depuis que j'ai été piqué la première fois avec de l'émétine, je ne me sens plus le même, j'ai perdu beaucoup de ma force », et tous redoutaient « la fatigue » du traitement.

Conclusion. — En somme, l'intoxication émétinienne se manifeste chez l'homme comme chez l'animal par des troubles nerveux prédominants. Il faut signaler surtout : l'*asthénie générale*, les *parésies* plus ou moins généralisées, la *paraplégie* ou la *paralysie* de toute la musculature, y compris les muscles du cou et de la face, la *diminution* ou l'*abolition des réflexes*, les *névrites* et les *névralgies*.

L'émétine moderne présente donc au plus haut point la « vertu contro stimulante » que les anciens thérapeutes attribuaient à l'ipéca.

II. ACTION SUR LE SYSTÈME CIRCULATOIRE

1° *Action sur les battements cardiaques et sur le myocarde.* — Si l'on se base sur les travaux des physiologistes, on est frappé de l'action très énergique de l'émétine sur l'appareil circulatoire des animaux. Pécholier, d'Ornellas, von Podwyssotzky, Grasset et Amblard, avec l'émétine ancienne, Mouliner et Maurel, avec l'émétine moderne, signalent une diminution d'amplitude et de fréquence des systoles, une dissociation auriculo-ventriculaire (les oreillettes battant jusqu'à sept fois plus vite que les ventricules), des troubles de l'excitabilité électrique, de l'arythmie ; enfin un arrêt définitif des ventricules qui cessent de battre pendant que les contractions auriculaires persistent encore, puis l'arrêt des oreillettes avec immobilisation paralytique en diastole.

Contrairement à ce qui se passe pour l'animal, presque tous les auteurs signalent chez l'homme une *accélération du pouls*, une vraie *tachycardie émétinienne*. Spehl et Colard, Jonhson et Murphy, Velazco signalent nettement

cette tachycardie. Lyons insiste sur l'*arythmie* due à l'émétine.

Je crois qu'il faut faire des réserves avant de déclarer que, chez l'homme, il se passe un phénomène inverse de ce qui se passe chez l'animal.

En premier lieu, il faut remarquer que les intoxications émétiniennes ont presque toujours été observées chez de vieux amibiens très anémiés par les hémorragies dysentériques ; ils présentent souvent, avant le traitement, de la tachycardie et de l'insuffisance cardiaque. En second lieu, chez l'animal, l'intoxication observée est l'intoxication massive ; chez l'homme, c'est toujours l'intoxication accumulative. Rien d'étonnant par conséquent à ce que les phénomènes observés soient sensiblement modifiés.

Mattei signale neuf cas d'insuffisance cardiaque, brusquement ou lentement déclanchée, sur 220 malades ayant subi de longs traitements continus par l'émétine. Les insuffisances cardiaques brusques survenues après des pneumonies intercurrentes ne sont pas très caractéristiques, mais il cite quatre cas dans lesquels il observa avec la cachexie une tachycardie persistante et progressive.

Le pouls perdant sa tension devint arythmique et s'éleva rapidement à 100, 120, 140, 180 pulsations. Les bruits du cœur étaient assourdis et embryocardiques.

L'influence paralysante de l'émétine sur le myocarde est certaine ; c'est de cette façon qu'il faut expliquer le collapsus par l'injection d'une dose assez élevée d'émétine (0 gr. 10 en une fois par voie intraveineuse).

Les auteurs anglais sont si impressionnés par cette action qu'ils prohibent radicalement l'émétine chez tous les cardiaques.

2° *Action sur les territoires vasculaires et sur les vaisseaux.* — Maurel a démontré chez l'animal que l'émétine introduite dans la circulation générale produit un effet de *vaso-dilatation générale* de très courte durée, suivi immédiatement après d'un effet de *vaso-constriction générale* très énergique. Il a démontré, en outre, en agissant sur une membrane interdigitale de grenouille saine ou enflammée, que l'émétine produit localement un violent effet irritant (action vaso-dilatatrice locale), qui peut être corrigé par son effet de vaso-constriction générale.

Guglielmetti a fait des expériences très précises, au moyen de l'oncographe, sur divers territoires vasculaires qui lui ont montré que, si l'émétine est un vaso-constricteur, tous les organes ne se comportent pas de la même façon sous l'influence d'une injection intraveineuse d'émétine. Il y a vaso-constriction du rein, tandis qu'il y a vaso-dilatation de l'intestin et de la rate. Je crois que ceci suffit à expliquer pourquoi l'élimination de l'émétine est si faible par le rein, alors qu'elle est si abondante au niveau de la muqueuse gastro-intestinale.

Ces mêmes phénomènes s'observent certainement chez l'homme, le violent pouvoir *vaso-constricteur* est démontré par la clinique (voir plus loin *Action hémostatique*). Localement, l'émétine a chez l'homme un puissant pouvoir *vaso-dilatateur*, surtout lorsqu'elle est mise en contact avec des tissus enflammés (voir *Posologie* : 4° voie rectale).

3° *Action sur la tension sanguine.* Les physiologistes ne sont pas parfaitement d'accord au sujet de l'action de l'émétine sur la tension artérielle. Dyce Duckworth nie toute action ; Podwyssotzki admet une action brusque et énergique. Guglielmetti a fait des

expériences très précises chez le chien : l'effet est variable suivant la voie d'introduction. Par la voie sous-cutanée, si la dose est suffisante, il y a une *hypotension* survenant très lentement, qui n'est pas très marquée, mais est très durable.

Considérons maintenant ce qui se passe chez l'homme. Lagane, qui publia le premier cas d'intoxication émétinienne (dysentérique amibien ayant reçu pendant quatorze jours consécutifs 0,08 centigrammes par jour de chlorhydrate d'émétine en injections hypodermiques, soit un total de 1 gr. 12), signale qu'une *hypotension manifeste* accompagne toujours l'affaiblissement des contractions cardiaques.

Mattei l'a observée dans plusieurs cas et presque tous les auteurs (Lyons, Velazco, Johnson et Murphy), en analysant quelques cas de cachexie émétinienne, ont été frappés par ce symptôme d'hypotension avec asthénie cardiaque et arythmie. Il est intéressant de se demander si cette hypotension existe en dehors de l'intoxication, sous l'influence de l'émétine donnée à dose thérapeutique normale.

J'ai recherché chez douze dysentériques de mon service de l'hôpital de Rodez, traités par le chlorhydrate d'émétine hypodermique à 0,08 centigrammes par jour, quel était le degré de l'abaissement et de la tension sanguine pendant la cure. J'ai constaté qu'il était presque insensible après un traitement continu de six jours. Dans deux cas, j'ai observé au sphymomanomètre de Pachon un abaissement de un degré pour les deux tensions maxima et minima. Dans un seul cas, la tension maxima s'étant abaissée de un degré à la fin du sixième jour, la tension minima s'abaissa de deux degrés au moins. Je fais tout de suite remarquer que, dans ce

cas ci, il s'agissait d'un dysentérique très anémié ayant, au début du traitement, quinze selles sanglantes par jour.

J'en conclus que l'émétine n'abaisse fortement la tension artérielle chez l'homme que lorsqu'elle est donnée à doses brutales, voisines de la dose toxique massive. Il faut cependant remarquer que l'hypotension permanente est un symptôme constant dans l'intoxication accumulative à marche lente.

4° *Action sur le sang.* — Maurel, par le procédé de l'immersion, a expérimenté l'action du chlorhydrate d'émétine en solution dans le plasma sur les éléments figurés du sang humain. Voici quelles sont ses conclusions :

1° Au titre de 2 grammes pour 100 cc. de sang, les leucocytes sont tués instantanément et les hématies sont rapidement altérées ; 2° au titre de 1 gramme pour 100, les leucocytes perdent immédiatement de leur activité et ne survivent pas une heure. Les hématies résistent plus longtemps ; 3° au titre de 0 gr. 50 pour 100, les leucocytes conservent leur activité au début, mais cependant ils ne résistent guère plus de deux heures. Les hématies ont une résistance environ double ; 4° enfin, au titre de 0 gr. 25, les leucocytes et les hématies conservent leurs caractères normaux au moins pendant huit heures.

On peut en conclure qu'aux doses thérapeutiques, l'émétine est sans action sur les éléments figurés du sang humain. Il n'en est pas de même lorsqu'elle est donnée aux doses voisines de la dose toxique médiate et surtout de la dose toxique massive.

III. ACTION SUR LE SYSTÈME RESPIRATOIRE

Pécholier, avec l'émétine impure, Guglielmetti, avec l'émétine pure, ont constaté, à dose toxique chez l'animal, une diminution de fréquence des mouvements respiratoires et parfois une diminution d'amplitude.

1^o *Action sur l'acte respiratoire.* — Chez l'homme, cette question a été fort peu étudiée encore. Il semble que, dans les intoxications graves, il n'y ait pas une grande diminution du nombre des mouvements respiratoires ; mais, comme Spehl et Colard l'ont signalé, la *parésie des muscles thoraciques* est parfois très marquée. La respiration est superficielle et irrégulière, l'amplitude respiratoire diminue.

Il est intéressant de se demander si ces troubles existent, en dehors de l'intoxication accumulative, sous l'influence de l'émétine donnée à dose thérapeutique normale.

J'ai recherché sur les douze dysentériques (aigus ou chroniques), dont je parle à l'article précédent, l'influence de la cure sur les mouvements respiratoires.

Après l'injection, la respiration ne paraît pas modifiée ; il en est de même à la fin du traitement, après le sixième jour. Dans le cas du dysentérique très anémié, chez lequel j'ai étudié précédemment l'hypotension, j'avais noté, avant le traitement, 18 respirations à la minute et 24 à la fin du sixième jour. Les respirations devinrent progressivement de plus en plus superficielles. Le dernier jour, il y avait, par moment, un « tirage » fort impressionnant. Pendant sa cure de six jours, cet homme se

plaignit d'un essoufflement qui ne faisait que s'accroître avec la poursuite du traitement. L'asthénie générale était très marquée ; mais ce qui le gênait le plus, c'était la sensation d'angoisse précordiale, avec oppression extrême et dyspnée au moindre effort. Ces troubles m'empêchèrent de reprendre une nouvelle série d'émétine, que je jugeais pourtant nécessaire, à cause de la persistance des selles sanglantes. Le médicament employé était le chlorhydrate d'émétine du Service de Santé militaire. En ce qui concerne ce cas, je tiens à faire, comme précédemment, des réserves, à cause de la gravité de l'état pathologique du malade, qui modifie certainement les conditions de l'expérience pharmacodynamique.

Donc, contrairement à ce qui se passe chez l'animal, il y aurait plutôt *augmentation* que diminution du nombre des mouvements respiratoires. Lorsqu'on reste dans les limites prudentes de la thérapeutique, il n'y a pas de modification apparente de l'acte respiratoire.

2° *Action sur le tissu pulmonaire.* — Les rares nécropsies humaines de sujets intoxiqués par l'émétine n'ont pu encore nous fixer sur l'action exercée par cet alcaloïde sur le tissu pulmonaire ; mais la clinique nous montre indubitablement qu'elle anémie le poumon atélectasié, excite les muscles de Reissessen et favorise l'expectoration.

IV. ACTION SUR LE SYSTÈME DIGESTIF

Maurel étudia l'action du chlorhydrate d'émétine sur l'estomac et l'intestin de la *grenouille*. Il observa des contractions intestinales vigoureuses dans tout le tube digestif, qui devint dur et annelé. Au bout de quelques

heures, cet effet disparut et l'intestin redevint flasque. Il attribua ce phénomène à l'action de l'émétine sur les fibres lisses de la tunique musculaire de l'intestin.

J'ai refait cette expérience sur la *souris grise*, après vivisection. La laparotomie montrant l'estomac et l'intestin au repos, si l'on fait une injection sous-cutanée correspondant à 0 gr. 010 par kilogramme d'animal, on voit les contractions péristaltiques s'exagérer au bout de dix à quinze minutes. L'intestin se congestionne d'une façon remarquable et cette stase sanguine se manifeste pendant plusieurs heures.

Si l'on introduit la même dose de chlorhydrate d'émétine par ponction de la paroi gastrique avec l'aiguille de la seringue de Pravaz, on constate que les contractions gastriques et intestinales débutent immédiatement après l'injection et sont beaucoup plus marquées. Il en est de même en ce qui concerne l'hyperhémie intestinale.

Il me paraît démontré, de façon certaine, que l'émétine agit sur la tunique musculaire de l'estomac et de l'intestin en exaltant les contractions et le péristaltisme normal.

Chez l'*homme*, j'ai pu contrôler moi-même, par la radioscopie, que 0,04 centigrammes de chlorhydrate d'émétine activent violemment les contractions péristaltiques normales. Mais, n'ayant fait qu'une seule observation rapide, je ne veux pas en faire état. L'émétine introduite par la voie gastrique produit souvent des vomissements et presque toujours de la diarrhée.

Dans l'intoxication accumulative, la cachexie s'accompagne quelquefois d'une recrudescence de diarrhée, mais le phénomène n'est pas aussi constant que dans la série animale.

Il n'est pas certain que l'hyperhémie de la muqueuse intestinale, pendant l'élimination de l'émétine, soit aussi

marquée chez l'homme que chez les animaux de laboratoire.

V. ACTION SUR LES MUSCLES

1° *Action sur les muscles striés.* — Les expériences de Pécholier, d'Ornellas, Podwysstzki (émétine ancienne) et de Guglielmetti (chlorhydrate d'émétine), relatives à l'action sur le tonus et la contraction des muscles striés, sont contradictoires et incertaines. L'action de l'émétine sur les muscles striés de l'homme est encore inconnue.

2° *Action sur les muscles lisses.* — Maurel donne à la fibre lisse le premier rang dans l'ordre de sensibilité des éléments anatomiques vis-à-vis de l'émétine.

« Sous l'influence de l'émétine, dit-il, la fibre lisse se contracte et, après passage de cet agent dans le sang, son action se fait sentir sur la totalité des fibres lisses de l'organisme ; sur les vaisseaux, cette action se traduit par de la vaso-constriction. »

Guglielmetti, grâce à un dispositif spécial d'inscription graphique, vit que les *contractions normales* de l'œsophage du *crapaud* sont *augmentées* ainsi que son *tonus*. Il fit la même observation sur l'intestin et la vessie du chien.

J'ai observé moi-même que, chez tous les animaux intoxiqués par l'émétine, il se produit une évacuation d'urine au bout d'un temps qui varie entre cinq minutes et un quart d'heure, qui ne peut pas être expliquée par la frayeur, mais bien par une action de l'émétine sur la tunique musculaire de la vessie au moment où, par la voie sanguine, elle arrive à ce niveau.

Guglielmetti a démontré que l'émétine en solution à

5 pour 100 déposée sur la conjonctive d'un chien ou d'un lapin détermine un *myosis* plus ou moins marqué, mais peu persistant. Pour démontrer qu'il s'agit d'une action sur l'iris et non d'un réflexe, il mit des yeux de grenouille dans des solutions de Ringer-Locke et dans des solutions d'émétine ; dans ces dernières, le myosis fut beaucoup moins intense.

J'ai fait sur l'homme plusieurs expériences qui m'ont permis de vérifier la réalité de cette action sur l'iris (voir troisième partie : *Action myotique*), mais aucun auteur ne signale si elle existe dans l'intoxication chronique par l'émétine.

3° *Action spéciale sur l'utérus.* Guglielmetti a étudié l'action de l'émétine sur l'utérus normal et l'utérus gravide de cobaye par un procédé oncographique spécial. Il fait subir une sorte d'opération césarienne à la femelle du cobaye qui, à mon sens, doit altérer beaucoup la contractilité et la tonicité utérine, qu'il s'agit précisément d'étudier. J'ai eu l'occasion d'observer l'action du chlorhydrate d'émétine sur l'utérus gravide d'une souris. (Voir troisième partie : *Action abortive*.)

L'action de l'émétine sur l'utérus humain est encore inconnue.

VI. ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS

1° *Action sur les sécrétions salivaire et biliaire.* — La sécrétion salivaire chez l'homme ne paraît pas influencée par l'émétine. Il n'est pas de même de la *sécrétion biliaire* qui est, certainement, fortement activée, comme l'ont prouvé cliniquement Lapin, Martel et Maurel. (Voir troisième partie : *Action cholagogue*).

2° *Action sur les sécrétions bronchiques.* — L'action sur les sécrétions bronchiques est également très manifeste. Mattei signale chez trois amibiens (Obs. III, IV et V), traités par des doses d'émétine continues, l'apparition avant les accidents cardiaques d'une *expectoration* abondante faite de mucus clair, filant, assez aéré. A l'auscultation, il observa de vagues signes de catarrhe bronchique ; mais, à l'autopsie, il ne vit pas de lésions pulmonaires.

3° *Action sur la sécrétion urinaire.* — Spehl et Colard ont reconnu les premiers que, dans l'intoxication accumulative de l'homme par l'émétine, il y a des troubles urinaires caractérisés par de l'œdème de la face et une diminution de l'urée et des chlorures. Mattei a le mérite d'avoir étudié d'une façon précise les modifications des fonctions rénales au cours du traitement par le chlorhydrate d'émétine.

Citons son observation VII, qui est particulièrement caractéristique à cet égard :

R. M..., 30 ans, fantassin. Entre dans le service porteur d'une dysenterie amibienne sévère et, en même temps, d'une syphilis récente avec albuminurie légère.

Il reçoit quatre piqûres de 0 gr. 04 de chlorhydrate d'émétine, soit 0 gr. 16 en deux jours. A la fin du deuxième jour, amélioration notable des troubles intestinaux, mais apparition de vomissements, de tachycardie avec hypotension, d'une oligurie marquée (200 gr. au lieu de 600) et d'une élévation du taux de l'urée sanguine qui passe, en vingt-quatre heures, de 0 gr. 60 à 1 gr. 80. L'arrêt immédiat des piqûres fut suivi du relèvement des urines, qui atteignirent, en quatre jours, 1200 grammes, et de la baisse lente de l'azotémie revenue à la normale le cinquième jour après l'apparition des accidents.

Mattei entreprit, chez ses malades, d'une façon systématique, l'étude de la constante d'Ambard au cours de la cure émétinienne. Voici quels sont ses intéressants résultats :

« La valeur de K s'élève souvent au début, au cours ou même après le traitement pour retomber plus ou moins rapidement les jours qui suivent la fin de la cure. »

Il rechercha la valeur de K chez des sujets gardant le lit et absorbant un régime hypoazoté uniforme. Ils furent soumis au traitement suivant : quatre jours à 0 gr. 08 ; quatre jours à 0 gr. 04 ; une semaine de repos. C'est-à-dire qu'ils ne reçurent, en somme, qu'une seule série d'injections hypodermiques.

Mattei groupa ses observations en trois types :

1° *Chez les malades dont les fonctions rénales sont suffisantes, la constante varie peu.*

Exemple : Malade C ..., 21 ans. Avant la cure, $K = 0,060$. Pendant la cure, $K = 0,07$, puis $K = 0,079$ et retombe, quarante-huit heures après la fin du traitement, à $K = 0,065$. Cet abaissement du taux s'accompagne d'une élévation de la concentration avec accroissement du débit.

2° *Chez les insuffisants rénaux (dont la concentration est faible). La concentration ne s'élève pas ; elle baisse même parfois avec la diminution du taux des urines.*

Par exemple, pour un insuffisant grave : Soldat Th..., 47 ans. Avant le traitement, $K = 0,13$; au troisième jour, $K = 0,30$; vingt-quatre heures après la fin du traitement, $K = 0,22$; trois jours après la cure, $K = 0,143$.

3° *Chez les malades dont la constante demeure élevée pendant longtemps ou même qui font leur élévation de K*

même après la fin du traitement pendant la période de repos.

Exemple : Observation D..., 31 ans. Avant la cure, $K = 0,09$; pendant la cure, $K = 0,095$; vingt-quatre heures après la dernière injection, $K = 0,015$.

Si l'on soumet ces mêmes malades à une seconde série d'injections après la semaine de repos, on observe de nouvelles variations de la constante d'Ambard :

1° Des malades qui, à la première série de chlorhydrate d'émétine, n'avaient présenté que des modifications peu appréciables de K , ont, cette fois-ci, une élévation notable de la constante. L'observation du soldat C, cité en exemple de cas normal pour la première série, peut revenir ici : avant le commencement de la seconde série, $K = 0,065$; pendant la seconde cure, $K = 0,135$; quarante-huit heures après la dernière injection, $K = 0,085$.

2° Les sujets qui avaient eu pendant leur première cure une élévation notable de la constante, suivie d'une baisse appréciable après la fin du traitement, ont une nouvelle élévation de K , souvent supérieure à la précédente, au cours de cette seconde série.

3° Enfin les malades pour lesquels K est resté élevé, dans l'intervalle de deux séries de piqûres, présentent un accroissement progressif de la valeur K .

Exemple : Observation D..., 31 ans (déjà cité pour la première série. Au commencement de la deuxième série de piqûres, $K = 0,105$; pendant le traitement, $K = 0,137$; quarante-huit heures après la fin de la cure, $K = 0,135$.

On peut en conclure que le chlorhydrate d'émétine modifie profondément les fonctions rénales et que l'élimination du chlorhydrate d'émétine doit se prolonger assez longtemps pour que les doses nouvelles ajoutées aux doses précédemment injectées viennent, en s'accumulant, après une semaine de repos, accentuer encore les troubles de l'élimination uréique.

En somme, il y a, au moins au début de la cure, une *oligurie* très nette, comparable à celle que Guglielmetti a décrite chez le chien. Il y a, en même temps, baisse du taux de l'urée et des chlorures ; on peut se demander si ce n'est pas grâce à son pouvoir vaso-constricteur général énergique que l'émétine bloque ainsi le rein, de façon à le rendre plus ou moins insuffisant. Nous compléterons encore cette étude un peu plus loin au chapitre de l'élimination de l'émétine.

VII. LÉSIONS ANATOMIQUES PRODUITES PAR L'ÉMÉTINE

Nous n'avons rencontré dans la littérature médicale aucune description détaillée d'autopsie humaine de sujet intoxiqué par l'émétine. Il est probable que les lésions sont analogues à celles que l'on observe chez l'animal, le chien en particulier (voir Livre II, *Lésions anatomiques et toxicologie*).

VIII. VOIES D'ÉLIMINATION DE L'ÉMÉTINE

Tout porte à croire que les voies d'élimination de l'émétine, chez l'homme, sont les mêmes que chez l'animal : *intestin, estomac* et *foie* ; mais, malheureusement, nous n'en avons encore aucune preuve toxicologique.

L'élimination par les *glandes salivaires* n'a pas encore été étudiée, seule l'élimination par le *rein* a fait l'objet de quelques recherches.

Mattei et Ribon ont étudié l'*élimination de l'émétine par voie rénale* chez des malades de l'hôpital de Bar-le-

Duc (1918) atteints de dysenterie amibienne. Voici quels furent les résultats de leurs observations :

Notons en premier lieu que leurs dysentériques avaient presque tous des fonctions rénales au dessous de la normale, K variant entre 0,009 et 0,12.

L'émétine apparaît dans l'urine vingt minutes, quelquefois quarante à cinquante minutes après la première injection sous-cutanée de 0 gr. 01 de chlorhydrate d'émétine.

Le cycle d'élimination a été le suivant :

Pendant la cure. — Élimination assez régulièrement croissante à mesure que les injections hypodermiques se succèdent, mais élimination faible cependant, qui représentait suivant les sujets du 1/6 au 1/10 de la quantité totale injectée.

Après la cure. — Élimination par à-coups : des périodes de décharge assez considérable pendant un à quatre jours alternaient avec des périodes d'élimination très faible ou nulle. L'émétine pouvait ne plus apparaître dans l'urine pendant un à trois jours, puis recommençait à s'éliminer.

Ce temps d'élimination prolongée, au cours duquel les malades ont été suivis, a duré de cinq semaines à soixante jours suivant les doses injectées. Un malade ayant reçu 0,16 centigramme de chlorhydrate d'émétine en quatre jours a terminé son élimination urinaire soixante jours après la première injection hypodermique.

Les sujets ayant reçu 0,48 centigrammes en huit jours éliminaient encore soixante jours après la fin de leur traitement.

L'émétine s'élimine donc par la voie rénale suivant le *type discontinu et prolongé*, ce qui explique parfaitement que son *pouvoir d'accumulation* soit très considérable.

Ceci doit être bien connu du clinicien qui a souci de bien surveiller l'administration du médicament pour être en éveil devant l'apparition des premiers signes de l'intoxication

IX. SIGNES PRÉCURSEURS DE L'INTOXICATION PAR L'ÉMÉTINE.

CACHEXIE ÉMÉTINIENNE

Nous avons vu, précédemment, que l'intoxication émétinienne altérait la plupart des grandes fonctions de l'économie humaine.

Voilà comment on peut schématiser, suivant leur ordre d'apparition, les principaux signes précurseurs de l'intoxication :

Le malade accuse d'abord de l'asthénie générale avec diminution de la force musculaire, troubles moteurs légers et douleurs (névralgies diverses, crampes dans les mollets). Dyspnée d'effort, pouls rapide, hypotension légère.

Ensuite apparaît la *parésie musculaire* débutant par les membres inférieurs ou par les muscles du cou et de la face (tête ballante, trismus, gêne de la déglutition, de la mastication et de la parole) accompagnée d'une *diminution des réflexes*, sensitifs et tendineux (surtout réflexe patellaire et cornéen).

Bientôt la dyspnée devient manifeste au repos. L'asthénie cardiaque est très marquée, la tachycardie monte à 120, 130, le pouls devient mou, dépressible. Le malade maigrit, se cachectise, est souvent hypothermique.

A partir de ce moment, se manifestent les signes de l'intoxication toujours mortelle.

Les réflexes tendineux et cornéens disparaissent. Le cœur

devient arythmique, le malade a des hoquets et du tirage. La cachexie progresse vite, le pouls devient petit, rapide, incomptable, et la mort survient brusquement par arrêt du cœur en diastole.

A noter, pendant le déroulement de ce tableau clinique, des signes d'insuffisance rénale (œdème de la face, diminution progressive de l'urée et des chlorures) avec élévation progressive de la valeur de la constante d'Am-bard.

Ce sont généralement les symptômes *myasthéniques* qui attirent les premiers l'attention. Le signe de la « tête ballante » est très significatif.

On peut se demander à *quelle époque* apparaissent les phénomènes d'intoxication.

Ils peuvent être très *précoces* chez les sujets idiosyncrasiques. D'après Mattei, 1 pour 100 des malades présente des accidents toxiques sérieux, mais transitoires, au début de la cure (après avoir reçu par exemple 0,08 centigrammes pendant deux jours et quatre piqûres). Ils apparaissent pendant tout le cours du traitement, surtout pendant les périodes de repos. Mattei a même noté que, dans près de 50 pour 100 des cas, les accidents toxiques graves apparaissent le plus souvent trois à six jours après la terminaison de la cure émétinienne, lorsqu'on a atteint la dose globale de 1 gramme à 1 gr. 50 d'alcaloïde.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Applications thérapeutiques de l'émétine

Dans la première partie de ce livre troisième, nous avons considéré les effets de l'émétine-poison, chez l'homme, à *dose toxique*. Considérons maintenant ses effets à *dose modérée*, de façon à pouvoir en déduire les applications thérapeutiques de l'émétine-médicament. Nous allons tâcher de classer les diverses *actions thérapeutiques* de l'émétine suivant l'échelle de sensibilité donnée par Maurel.

Dans certains cas, nous aurons l'appui de la clinique pour démontrer la réalité de ces actions ; dans d'autres cas, nous admettrons de simples hypothèses, en nous appuyant sur les données de la physiologie expérimentale.

Comme nous l'avons vu précédemment, Maurel a démontré que l'émétine employée à dose modérée a une action vraiment *élective* sur la *fibres lisse*, qu'elle fait contracter énergiquement. Tous les organes contenant des fibres lisses seront donc vivement impressionnés par l'émétine et l'effet sera surtout marqué sur *l'appareil circulatoire*. Il est donc logique de placer au premier

rang de ses propriétés thérapeutiques son **action décongestive** et son **action hémostatique**, que nous étudierons dans nos deux premiers articles,

Nous étudierons ensuite son action sur *l'appareil digestif* (qui contient aussi des tuniques à fibres lisses) : **action vomitive et purgative** et **action cholagogue**. Nous placerons aussi dans cette même catégorie des actions spéciales sur les muscles lisses présentant le plus haut intérêt : l'effet sur l'utérus, **action abortive**, et l'effet sur l'œil, **action myotique**. Enfin viendra l'**action antithermique** presque négligeable en pratique, mais qui se rattache aussi aux effets de l'émétine sur l'appareil circulatoire.

Nous étudierons ensuite, dans une seconde catégorie, certaines actions thérapeutiques d'importance très secondaire, basées sur les effets de l'émétine sur le *système nerveux* : **action contro-stimulante**, **action anesthésique**. Enfin nous dirons quelques mots de son effet sur les téguments : **action topique**.

Nous terminerons par une action très spéciale de l'émétine, l'**action antiseptique**, qui joue actuellement un rôle considérable en clinique et dont les applications sont destinées à s'étendre encore davantage dans l'avenir.

Actions thérapeutiques de l'émétine

Par son pouvoir excitant énergique sur la fibre lisse, l'émétine agit sur tous les organes contenant une tunique musculaire lisse, en la faisant se contracter : vaisseaux, estomac, intestin, canaux excréteurs des glandes, bronches, etc. Elle sera donc utilisée pour faire l'hé-

mostase ou pour activer le *péristallisme* ou les *sécrétions*. Elle sera aussi bien capable d'arrêter une hémorragie que de vider une glande ou de décongestionner un viscère.

I. — ACTION DÉCONGESTIVE

Il existe une différence très nette entre anémier un organe sain et décongestionner un organe malade ; l'émétine accomplit aussi bien l'un que l'autre.

Maurel l'a parfaitement démontré, en opérant sur une membrane interdigitale de grenouille irritée par de la moutarde, de la poudre de cantharide ou de l'ammoniaque. Si l'on injecte de l'émétine dans l'autre membre de l'animal, la congestion cesse et la circulation se rétablit ; il en est exactement de même lorsque la patte est enflammée par l'infection d'une plaie.

Depuis Broussonnet, de Montpellier, qui employa le premier l'ipéca pour lutter contre la pneumonie et la broncho-pneumonie, et après les expériences de Pécho-lier, on sait parfaitement que l'ipéca, et mieux encore l'émétine ancienne, déterminent une anémie très marquée des poumons.

Avec le chlorhydrate d'émétine, les effets sont encore plus puissants qu'avec l'ancienne médication par l'ipéca, et le malade n'est pas fatigué par les vomissements ; car l'émétine ne fait pas vomir aux doses thérapeutiques.

Méry (Soc. méd. des hôpitaux, juillet 1915) note toujours, dans les pneumonies et broncho-pneumonies traitées par l'émétine, un abaissement rapide et marqué de la température, une action nette sur l'expectoration, qui devient plus fluide et plus abondante, et surtout une action décongestive manifeste (disparition du souffle et des râles

fins). Il remarque qu'il y a un retard de la disparition des signes physiques sur l'abaissement thermique et que la dose de 0,04 centigr. par jour, en injection hypodermique, ne produit pas d'action hyposthénisante.

Rénon confirme, l'année suivante, ces conclusions à la Société médicale des hôpitaux. L'action décongestive de l'émétine est donc démontrée, aussi bien pour l'organe sain que pour l'organe malade. Mais peut-elle être employée dans tous les états congestifs, quel que soit l'organe ? C'est douteux, d'après ce que nous enseigne la physiologie expérimentale. Nous savons que, tandis que la plupart des organes s'anémient, le tractus gastro-intestinal se congestionne, particulièrement au moment de l'élimination du médicament. Cela contribue peut-être à expliquer l'action antiphlogistique de l'émétine. Je crois qu'on peut considérer cet agent thérapeutique comme un véritable « révulsif interne ». Il est probable que, dans la dysenterie, l'émétine agit, non seulement par son pouvoir amibicide, mais encore par son pouvoir antiphlogistique et hémostatique, ce qui explique son merveilleux effet.

II. ACTION HÉMOSTATIQUE

L'émétine s'est montrée un puissant hémostatique dans les formes les plus variées d'hémorragies. En 1913, Flandin, frappé par la brusquerie de la disparition du sang dans les selles des dysentériques traités par l'émétine et rapprochant cette action antihémorragique de la vieille thérapeutique des hémoptysies par l'ipéca, imagina que l'émétine devait avoir un puissant pouvoir d'arrêt sur les hémoptysies. Il expérimenta d'abord, avec

Joltrain, sur un jeune homme tuberculeux au début qui, depuis quatre jours, malgré tous les traitements classiques, vomissait le sang. Une seule injection de 0,04 centigrammes de chlorhydrate d'émétine arrêta définitivement l'hémoptysie. Il publia peu après sept nouveaux cas observés à la clinique du professeur Chauffard. Dans un des cas, tuberculose à marche rapide, la reprise des hémoptysies se fit au bout de quelques heures, mais chaque nouvelle hémoptysie fut enrayée par une injection d'émétine.

Lesné, Rénon, Bernard et Parof, Josué et Belloir reprirent ces expériences avec un succès complet. L'émétine était classée médicament héroïque de l'hémoptysie.

Quel est le mécanisme par lequel l'émétine arrête les hémoptysies ? Quand Broussonnet, Trousseau et Peter donnaient l'ipéca à dose nauséuse, Hayem et Dujardin-Beaumetz à dose vomitive, ils cherchaient simplement à abaisser la pression sanguine ; c'est ainsi qu'ils s'expliquaient le mode d'action de l'ipéca. Le processus est certainement plus complexe. L'émétine modifie peu la tension sanguine, comme l'a montré Flandin, comme je l'ai constaté moi-même. Il y a donc certainement un effet vaso-constricteur. Nous allons voir d'ailleurs que cette action hémostatique ne se limite pas seulement à l'appareil respiratoire. A la suite de Flandin, on chercha à traiter par le chlorhydrate d'émétine d'autres formes d'hémorragies. Rénon dans une hématomélie, Valassopoulos dans un cancer du gros intestin, Foucaud dans une tuberculose rénale, Edhem dans des hémorragies intestinales liées à l'arthritisme et à l'entéro colite, obtinrent des résultats brillants.

En 1914, Dupont et Troisier s'adressèrent à l'émétine

pour traiter des hémorragies traumatiques (plaies pénétrantes de poitrine) d'ordre purement chirurgical ; le succès fut aussi grand. L'émétine se montrait donc *véritable hémostatique général* et le nouvel alcaloïde venait se placer tout à côté de l'ergotine eu égard à ses propriétés thérapeutiques. Il faut remarquer cependant que l'action de l'émétine, tout en étant aussi énergique, est cependant beaucoup moins durable.

Comment l'émétine agit-elle pour déterminer l'hémostasie ? Flandin constata qu'elle a une action nulle sur la tension artérielle et la coagulabilité du sang *in vitro* et *in vivo*. La numération globulaire reste la même, y compris les plaquettes. Il est probable que l'émétine agit, par son effet constricteur puissant, sur la tunique musculaire des vaisseaux, pouvant arriver à supprimer la lumière des artérioles les plus fines.

III. ACTION VOMITIVE ET PURGATIVE

L'émétine a une action très nette sur les fibres lisses de l'estomac et de l'intestin, mais il faut considérer le mode d'administration, car les effets varient avec la porte d'entrée. Introduite par la voie sous-cutanée, l'émétine ne fait pas vomir aux doses thérapeutiques. Il faut atteindre les doses toxiques, pour observer les nausées et les vomissements ; encore faut-il attendre un certain temps, car les nausées et les vomissements ne se produisent que lorsque l'émétine s'élimine au niveau de la muqueuse gastro intestinale.

Lorsqu'on utilise la voie gastrique pour l'administration du médicament, il n'est pas rare de voir se produire des nausées, quelques minutes après l'absorption. Le vomis-

sement peut survenir même en n'utilisant que les doses thérapeutiques faibles, 0.04 centigr. par exemple. Or, comme l'émétine est toxique et contro-stimulante à un bien plus haut degré que l'ipéca, il n'y a aucun avantage à la substituer à ce dernier, lorsqu'on cherche un bon vomitif. L'ipéca doit d'ailleurs à un autre alcaloïde, la *céphéline*, son pouvoir émétique, et cette substance agit à dose infinitésimale. Il en est de même pour l'action purgative, mais l'ipéca lui est bien supérieur à ce point de vue, et il est probable, comme le pense Maurel, que la drogue totale contient une autre substance ayant une action spéciale sur les organes sécréteurs de l'appareil digestif.

IV. ACTION CHOLAGOGUE

En 1914, Lapin, Martel, Maurel signalèrent les bons effets obtenus par l'émétine dans le traitement des *congestions* du foie d'origines diverses. Lapin, en particulier, l'expérimenta dans des cas d'ictère banal, d'ictère catarrhal, d'entérite aiguë, d'entérite dysentérioriforme et dans la congestion hépatique simple. Il obtint dans tous les cas des résultats très satisfaisants, bien supérieurs à ceux obtenus par l'ipéca. L'amélioration est due, selon l'auteur, à ce que le chlorhydrate d'émétine a, comme l'ipéca, des vertus cholagogues très marquées. L'émétine a sur l'ipéca l'avantage de posséder une action très sûre et très rapide. Lapin recommande particulièrement le traitement chaque fois qu'il y a infection hépatique.

J'ai été frappé, en traitant les dysentériques, de la promptitude de la réapparition de la bile dans les selles. Certainement, dans le traitement de l'amibiase, l'action

cholagogue s'ajoute aux effets antiphlogistique, hémotatique et amibicide.

V. ACTION ABORTIVE

Maurel émit le premier l'idée, dans une communication à l'Académie de médecine en 1911, que, étant donné son action sur les fibres lisses, l'émétine devait agir sur l'utérus et avoir, comme l'ipéca, des propriétés abortives. Le professeur Pinard, dans cette même séance, en se basant sur ses observations cliniques de 1873, nia l'action abortive de l'ipéca. Maurel lui répondit très justement que, d'une dose d'ipéca très légère rejetée par le vomissement, on ne pouvait conclure à l'action de l'ipéca à haute dose ou de l'émétine pure sur l'utérus ; et il déclara nettement qu'après ses études expérimentales, il n'oserait jamais donner de l'ipéca, même à dose ordinaire, à une femme enceinte.

Je partage absolument l'opinion de Maurel, surtout après l'expérience malheureusement unique que j'ai eu la possibilité de faire sur un animal en gestation. Voici le relevé de mes notes relatives à cette expérience :

6 février 1918, 15 heures. — Souris grise paraissant pleine. Poids 15 grammes. Respiration : 100 environ.

15 heures. Injection sous-cutanée de 1/2 cc. de la solution aqueuse de chlorhydrate d'émétine à 0 gr. 0002 par cc. Vivacité, grattage.

15 h. 17. Respiration : 90 environ. Vivacité, hoquets intermittents.

15 h. 26. Urination. L'animal est très agité, se gratte violemment.

15 h. 45. Frissons. Respiration : 30. L'animal s'immobilise, reste tranquille, blotti dans un coin de la cage.

15 h. 47. Hoquet. L'animal se lèche et se nettoie avec une ardeur extrême.

16 heures. L'agitation et l'activité sont intenses.

16 h. 17. Respiration : 80 avec courtes pauses. L'animal cherche à fuir, se dresse, prend une attitude d'écureuil. Il n'y a pas trace de parésie musculaire.

17 heures. L'animal se roule en boule, le poil se hérisse, il est somnolent.

17 h. 13. La souris se réveille, se gratte, reprend de la vigueur. Elle fait le tour de sa cage, y trouve un brin de coton qu'elle dispose en nid dans un coin. Respiration : 60.

17 h. 18. La souris se couche sur le flanc. Naissance presque immédiate d'un petit. Activité intense de l'animal. Le petit immobile paraît mort.

17 h. 21. Naissance d'un deuxième petit, immobile, ne respirant pas.

17 h. 22. Naissance presque simultanée de deux autres petits sans mouvement.

17 h. 23. La souris se redresse, se lèche, paraît se désintéresser de ses petits, se blottit dans le coin opposé au nid. Respiration : 54. Elle somnole.

17 h. 30. La souris se réveille, fait le tour de la cage, se dresse, mais ne s'occupe toujours pas des petits.

18 heures. La souris s'immobilise, paraît dormir. Respiration : 40. L'observation est abandonnée jusqu'au lendemain.

7 février 1918, 8 heures matin. — La souris est blottie dans un coin, immobile sur le nid. Respiration : 60.

Je chasse la souris dans un autre coin de la cage et constate qu'il n'y a plus que deux petits. Elle a complètement dévoré deux des petits dont il reste de minuscules débris. Le troisième petit a les membres inférieurs et l'abdomen dévorés, la cage thoracique est béante. Le quatrième petit est intact.

Je retire le petit intact pour l'examiner. Il est rose clair, n'a pas trace de poils, les yeux sont fermés, la bouche entr'ouverte ne contient pas de dents, les doigts sont bien visibles, mais les ongles sont imperceptibles. Il a 21 millimètres du museau à la racine de la queue et 18 millimètres de circonférence thoracique. Il pèse 35 centigrammes.

8 h. 30. La souris est très agitée, accepte avec voracité des croûtes de fromage qu'elle grignote vivement. Respiration : 60.

9 heures. La souris paraît tout à fait normale, pas la plus légère parésie des membres.

Rien de particulier pendant le reste de la journée.

8 février, 9 heures matin. — Respiration : 80. La souris mange bien, elle est très active.

9 février, matin. — Respiration : 80. Rien à signaler.

10 février, 14 heures soir. — Respiration entre 90 et 100. La souris paraît tout à fait normale. Elle est sacrifiée par décapitation pour faire l'autopsie et s'assurer de la vacuité de l'utérus.

Autopsie. — Poids du cadavre : 14 grammes. *Poumons* pâles, exsangues, *foie* très congestionné, *vésicule biliaire* dilatée par la bile, *intestin* congestionné, énorme quantité de bile dans l'intestin, *reins* congestionnés, *utérus* encore relativement gros, mais absolument vide.

La souris en expérience a absorbé une dose d'émétine n'atteignant pas la demi-dose mortelle (d'après les données de Guglielmetti et mes données personnelles). Elle était encore vivante et bien portante le soir du quatrième jour, au moment où elle a été sacrifiée.

En somme, la souris en observation a effectué un véritable avortement sous l'influence de l'émétine, tout me porte à croire qu'il est dû à un pouvoir excitant manifeste de cet agent sur la *fibre utérine*. Je ne voudrais pas évidemment généraliser après cette seule expérience, mais le fait que j'ai obtenu l'avortement d'une souris sans atteindre la dose toxique me paraît confirmer l'hypothèse de Maurel et me permet de croire que le *pouvoir abortif* de l'émétine est bien réel. Evidemment, il convient de renouveler cette expérience pour se prononcer d'une façon sûre, mais je pense qu'il est prudent de déconseiller l'émétine pendant la grossesse.

VI. ACTION MYOTIQUE

Guglielmetti l'a signalée le premier chez l'animal. L'observateur argentin plaça, sur la conjonctive d'un

chien, une solution de chlorhydrate d'émétine à 5 pour 100. Il se produisit du *myosis*, mais l'action irritante (signalée par Pécholier et d'Ornellas) fut nulle ou presque nulle. Jamais il ne vit se ternir la cornée, ni même n'observa d'irritation marquée. Il y eut hypersécrétion de larmes le lendemain, phénomène qui disparut le jour même. Le jour suivant il était impossible de reconnaître l'œil traité.

J'ai refait à plusieurs reprises cette expérience sur l'œil du chien, en employant une solution de chlorhydrate d'émétine Dausse à 5 pour 100 dans du sérum physiologique stérilisé. Contrairement à ce que signale Guglielmetti, j'ai toujours obtenu une conjonctivite assez intense ; l'hyperémie était surtout marquée dans le cul-de-sac inférieur de la conjonctive et persistait plusieurs jours.

En provoquant artificiellement de la conjonctivite par insufflation de poussière de route entre les paupières d'un chien, j'ai constaté que cette solution d'émétine aggravait beaucoup la lésion. Le lendemain, il y avait de la conjonctivite purulente et de la kératite, lentes à guérir.

En faisant précéder l'instillation d'émétine de l'introduction d'une goutte de solution à 1 pour 100 de chlorhydrate d'adrénaline, l'hyperémie conjonctivale fut moins marquée et le myosis parut être aussi net. En employant une goutte d'un collyre à 5 pour 100 dans l'huile stérilisée, sans être absolument nulle, l'inflammation me parut négligeable.

J'ai fait l'expérience *sur l'homme* (expérience sur moi-même). L'instillation oculaire d'une goutte d'un collyre au chlorhydrate d'émétine (à 2 pour 100 dans le sérum phys. st.) détermine une sensation de douleur cuisante.

avec hyperémie conjonctivale assez vive presque immédiate (accompagnée de larmoiement), persistant pendant deux ou trois jours. Quelques minutes après l'ins-tillation, apparaît un *myosis* d'intensité moyenne, qui est peu persistant (il cesse au bout de deux heures environ).

Je me suis demandé si l'émétine n'était pas susceptible d'entrer un jour dans la pratique ophtalmologique courante. Evidemment, son action topique irritante l'empêche d'être très maniable, il est nécessaire de la neutraliser par l'adrénaline, la cocaïne, l'huile ou tout autre moyen. En somme, l'émétine paraît agir en contractant le sphincter irien et le muscle ciliaire ; par son action spéciale sur la fibre lisse, elle semble avoir une efficacité myotique peut-être inférieure à celle de la pilocarpine, avec un pouvoir irritant plus grand que l'ésérine. Je crois faire œuvre utile en signalant la possibilité d'un *emploi nouveau* du chlorhydrate d'émétine.

VII. ACTION ANTITHERMIQUE

Péchohier remarqua le premier l'*action antithermique* de l'émétine par des expériences sur le lapin ; d'Ornellas confirma ses résultats. La plupart des auteurs qui ont pu observer des sujets intoxiqués par l'*émétine* déclarent qu'ils étaient en état d'hypothermie, mais sans indiquer de chiffres précis. Comme Guglielmetti l'a démontré chez le chien, il est probable que l'abaissement de température ne dépasse pas cinq ou six dixièmes de degré. Les observations de Méry, de Rénon, dans la pneumonie et la broncho-pneumonie, permettent de supposer que l'émétine est également capable d'abaisser la température d'un fébricitant.

VIII. ACTION CONTRO-STIMULANTE ET ANESTHÉSIQUE

Le pouvoir dépresseur et contro-stimulant de l'émétine étant un fait acquis par la physiologie et la clinique, il conviendrait de tenter de l'appliquer à tous les états d'excitation du système nerveux. Elle agirait peut-être dans la manie aiguë, le delirium tremens, le tétanos, la rage, etc. Elle serait sans doute un bon antidote dans l'empoisonnement par la strychnine et par tous les agents convulsivants.

Maurel a signalé son *pouvoir anesthésique* local sur la peau du lapin. Cette action paraît être faible. Guglielmetti déclare qu'une solution d'émétine à 4 pour 100 agit à peu près comme une solution de cocaïne à 1 pour 1000.

IX. ACTION TOPIQUE

On peut utiliser le pouvoir *irritant local* ou le pouvoir *vaso-constricteur général*. Parke Davis (vol. 9, n° 2 de ses notes de thérapeutique) cite le cas d'un *psoriasis* guéri très rapidement par des injections sous-cutanées de chlorhydrate d'émétine.

X. ACTION ANTISEPTIQUE DE L'ÉMÉTINE

L'action antiseptique de l'émétine a été découverte récemment. L'ipéca et l'émétine ancienne ont également un grand pouvoir germicide, mais les expériences ont surtout porté sur le chlorhydrate d'émétine moderne.

Nous diviserons cette étude en trois parties : 1° *Action sur les amibes* ; 2° *Action sur les trypanosomes* ; 3° *Action sur les bactéries*.

1° *Action sur les amibes*. — Walch publia le premier, en 1891, dans l'*Ind. med. Gaz.*, une étude sur l'action de l'émétine sur l'amibe et les bactéries de la dysenterie. B. Wherry, en mars 1912, publia, dans le *Journal of infectious diseases*, t. II, p. 162, une étude sur l'action de l'émétine sur les amibes de l'intestin. Il arriva à la conclusion que, avec des solutions variant entre 1 pour 20.000 et 1 pour 200.000, elles meurent avant vingt-quatre heures, tandis que les bactéries d'accompagnement ne meurent qu'au bout de deux jours.

Vedder publia, la même année, une étude sur l'action de l'ipéca sur les amibes *in vitro*, en utilisant par comparaison plusieurs variétés d'ipécas. Il constata que c'était l'ipéca le plus riche en alcaloïdes qui était le plus fortement parasiticide. Il détermina que l'émétine était parmi les alcaloïdes de l'ipéca le plus *amibotrope* et le plus *amibicide*. Son ipéca n° 4 (contenant 1,6 pour 100 d'alcaloïdes) tuait les amibes à une dilution de 1 pour 20.000.

La même année, Sir Léonard Rogers (de Calcutta) reprit ces expériences et vérifia les effets de l'émétine sur l'*Amœba histolytica* dans son milieu vital habituel, les selles des dysentériques. En plaçant un fragment de mucus contenant de nombreuses amibes vivantes dans une solution de chlorhydrate d'émétine à 1 pour 10.000, il constata que les amibes sont immédiatement tuées et altérées microscopiquement ; en utilisant une solution à 1 pour 100.000, leurs mouvements disparaissent au bout de quelques minutes.

2° *Action sur les trypanosomes.* — C'est Guglielmetti (de Buenos-Aires), qui entreprit ces expériences. Il fit agir du chlorhydrate d'émétine en solution dans le Ringer-Locke sur des *trypanosomes* du type *Gambiense* et *Equinum*.

a) *in vitro.* — Dès que les trypanosomes sont mis en présence de la solution d'émétine, leur mobilité s'exagère pendant quelques minutes. Ensuite, ils s'immobilisent rapidement, leur protoplasma prend une forme globuleuse et ils finissent par mourir. Une fois morts, ils sont arrondis et plus transparents qu'à l'état vivant. Les solutions se montrent actives jusqu'à 1 pour 2.000 ; au-delà, les résultats sont incertains.

b) *in vivo.* — Expérience sur des rats blancs. Dès qu'il est possible de vérifier la présence des trypanosomes dans le sang, on constate que l'émétine injectée est incapable de les faire disparaître quelle que soit la dose employée, et lorsqu'on emploie des doses toxiques pour l'animal, on n'aboutit qu'à une simple diminution du nombre des parasites, jamais à leur disparition totale.

Le docteur Neiva (de Rio-de-Janeiro) obtint des résultats identiques. Il eut l'idée de combiner l'émétine à des sels d'*aniline* pour augmenter le pouvoir antiseptique. Avec cette méthode, il obtint la disparition des trypanosomes dans le sang, mais à ce moment-là l'animal mourait toujours, car il fallait atteindre la dose toxique pour obtenir l'effet stérilisant.

Laveran, en 1914 (Bull. de path. exotique), arriva à des conclusions analogues.

3° *Action sur les bactéries.* — Considérant que l'émétine avait un pouvoir antiseptique très marqué même à des dilutions très considérables, Guglielmetti eut l'idée d'étu-

dier son action antiseptique sur des bactéries diverses : bacille d'Eberth, colibacille, Paratyphique A, Partyphique B, pneumocoque, streptocoque et staphylocoque, en utilisant des milieux liquides contenant dix millions de germes par centimètre cube. Il ajouta successivement 1, 2, 3, 4, 5 centigrammes de chlorhydrate d'émétine dans 2 cc. de ces milieux, en laissant agir jusqu'à ce que les cultures devinssent stériles.

La culture de pneumocoque est stérilisée au bout de quarante-huit heures, l'Eberth résiste un peu plus. Les plus résistants sont le streptocoque et le staphylocoque, qui meurent au bout du cinquième au septième jour de contact avec l'alcaloïde.

Avec les dilutions bactériennes plus grandes, l'action stérilisante est plus rapide. Une solution de chlorhydrate d'émétine à 50 pour 100 faite avec de l'eau du robinet (eau de ville) est pratiquement stérile après quatre-vingts heures. S'il y a des impuretés abondantes, la stérilisation est plus lente.

En somme, l'émétine a un pouvoir bactéricide très réel, surtout marqué pour le *pneumocoque*.

Ces résultats de Guglielmetti contribuent à expliquer, à mon sens, les merveilleux effets de l'ipéca et surtout de l'émétine dans la lutte contre la pneumonie, l'effet antiseptique s'ajoute certainement aux effets expectorant et anti-phlogistique déjà connus depuis longtemps.

Applications cliniques. — 1° a) *Amibiase*. — C'est à sir Leonard Rogers (de Calcutta) que revient le mérite d'avoir le premier appliqué le traitement *amibicide* à l'homme.

Dès 1912, il préconisa contre la *dysenterie amibienne* l'injection hypodermique de 2 à 5 centigrammes par jour.

Ses premiers résultats furent merveilleux. Il réussit un peu plus tard à guérir par le même procédé l'*hépatite amibienne*, la complication la plus redoutable de la dysenterie. Chauffard introduisit cette méthode en France, où elle devint bientôt classique. Tous les auteurs qui ont appliqué ce traitement, trop nombreux pour être cités ici, sont arrivés à démontrer d'une façon formelle que le chlorhydrate d'émétine a sur la dysenterie et sur l'abcès amibien une action élective et spécifique.

En généralisant la méthode, on enregistra quelques insuccès. L'émétine (comme c'est le cas pour d'autres médicaments dits *spécifiques*) ne stérilise pas complètement le malade. Elle détruit les amibes libres, mais elle n'a pas d'action sur les formes enkystées, de sorte que le malade demeure un « porteur de germes » malgré les cures intensives d'émétine (Chauffard, Dopter, Marchoux, Ravaut). Dale, Low et Dobell ont préconisé, en Angleterre, en 1916, une nouvelle méthode pour stériliser les porteurs de kystes, l'ingestion de gélules d'*iodure double d'émétine et de bismuth* (de du Mez), qui ne donne pas des résultats décisifs, surtout lorsque l'amibiase chronique est compliquée d'une infection par *Trichomonas*, *Tetramitus* et surtout *Lambia*.

En somme, l'émétine peut être considérée, à l'heure actuelle, comme un médicament vraiment *spécifique* de l'*amibiase* sous toutes ses formes, aiguë ou chronique, intestinale ou hépatique.

b) *Paludisme*. — Préconisé par Segal et David (de Jérusalem), l'émétine à la dose quotidienne de 0.03 centigrammes paraît susceptible d'améliorer le paludisme; mais la quinine reste le médicament spécifique.

c) *Autres maladies amibiennes.* — L'émétine donna des résultats plus ou moins favorables à Roggers dans la *Sprue asiatique* et à Hallen Hutchison dans la *Yang-tse fever* (à *Schistosoma japonicum*). Les médecins américains furent les premiers à l'appliquer à la lutte contre l'amibe de la *Pyorrhée alvéolaire* (Barret, 1914, Bass et Johns, 1915).

2° d) *Syphilis.* — Milian (Soc. med. des hôp., mars 1913) montra par quelques observations que l'émétine a un pouvoir antisypilitique certain, qui n'est évidemment pas comparable à celui du mercure et de l'arsenic ; mais, associé à ces médicaments, elle renforce certainement leur vertu curative. C'est un *adjuvant* du traitement.

Ceci est conforme à la remarque de Neiva qui, lorsqu'il cherchait à traiter la trypanosomiase des rats blancs par l'émétine, constata, qu'il fallait, pour obtenir des résultats parasitocides nets, associer à cet alcaloïde un autre antiseptique (aniline). Roux et Tribondeau préconisent le traitement par l'émétine dans les syphilis rebelles au traitement mercuriel et dans la dysenterie spirillaire. Je crois qu'il conviendrait d'essayer l'émétine dans la spirorochétose pulmonaire, la grippe, le Kala-azar et même dans le Bériberi et le goître endémique

3° c) *Pneumonie.* — Rénon, en 1914, observa sept cas de pneumonie traitée par 0,01 centigrammes d'émétine par jour. Un cas mourut le sixième jour au stade d'hépatisation grise. Dans quatre cas, la température baissa en lysis dès le quatrième jour, le souffle tubaire apparut précocement et les râles sous-crépitaux disparurent très vite.

d) *Broncho-pneumonie*. — Rénon obtint dans la broncho-pneumonie des résultats encore plus rapides et plus complets. Je crois qu'il faut faire entrer en ligne de compte, dans tous ces cas, en dehors de l'action antiphlogistique de l'émétine, son action antiseptique spéciale vis-à-vis du pneumocoque, découverte par Guglielmetti.

e) *Dysenterie bacillaire*. — Rogers, le premier, avait déclaré que l'émétine si active contre la dysenterie est presque sans effet contre la dysenterie bacillaire. Tous les auteurs ont confirmé cette assertion. Elle n'agit pas non plus dans les dysenteries mixtes et la diarrhée chronique des pays chauds.

f) *Choléra*. — Rénon, en 1914, déclare, dans l'*Ind. Med. Gazette*, qu'il a utilisé l'émétine dans le traitement des cholériques avec des résultats surprenants. Selon sa statistique, 73 0/0 s'améliorèrent en donnant 0,04 grammes par jour par voie sous-cutanée.

L'amélioration devient évidente après quelques injections, le nombre des selles diminue rapidement et la bile réapparaît dans les fèces. La même année, Chapnell confirma ces conclusions.

g) *Autres maladies bacillaires*. — Il conviendrait d'entreprendre des essais de traitement par l'émétine dans beaucoup d'autres maladies bacillaires, d'autant plus que l'action antiphlogistique et hémostatique de l'émétine augmente encore son pouvoir antiseptique au sein de l'organisme. On peut attendre encore beaucoup de ce merveilleux médicament, lorsqu'il sera mieux connu.

CHAPITRE II

Posologie et voies d'administration

I. PRÉCAUTIONS A PRENDRE AVANT D'INSTITUER LE TRAITEMENT PAR LE CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

De tout ce que nous avons dit précédemment, il résulte que l'émétine est un bon médicament pour l'homme, mais que c'est en même temps un toxique énergique, dont l'action est souvent lente et insidieuse. Le maniement doit donc en être très prudent et obéir à certaines précautions indispensables.

1° *Examen du malade.* — Suivant le précepte des cliniciens anglais, l'émétine ne sera jamais donnée, ou donnée avec une extrême réserve, aux *cardiopathes*, car c'est un toxique du cœur, un dépresseur cardiaque puissant.

J'ajouterai : l'émétine ne sera jamais donnée aux *néphritiques*, car elle bloque le rein, fait baisser le taux de l'urée et des chlorures urinaires et élève le coefficient uréo sécrétoire d'Ambard.

Elle sera donnée avec prudence aux *névropathes asthéniques*, car elle déprime le système nerveux, même aux doses thérapeutiques ; elle ne sera pas donnée aux femmes enceintes.

Il est donc indispensable d'examiner le malade pour présager s'il supportera bien le traitement émétinien.

2° *Examen du médicament.* — Avant d'utiliser une solution d'émétine, il faudra s'assurer qu'elle répond aux conditions que nous avons étudiées dans notre premier livre : pureté parfaite du sel alcaloïdique, solution récente, ampoules stérilisées prudemment par tyndallisation (car la chaleur vive fait perdre à l'émétine ses propriétés thérapeutiques).

3° *Direction du traitement.* — Ne jamais oublier que l'élimination de l'émétine est extrêmement lente (on en retrouve dans l'urine soixante jours après la fin du traitement) et que son *pouvoir d'accumulation* est considérable (aux doses thérapeutiques 0 gr. 08 par jour hypodermique par traitement *continu*, elle peut tuer un adulte au bout de vingt jours).

Surveiller le traitement par de fréquentes analyses d'urine et par des dosages de l'urée du sérum. Arrêter le traitement, dès les premiers symptômes d'intoxication. (Voir à la fin du chapitre de la toxicité chez l'homme).

II. — VOIES D'ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT

1° *Voie rachidienne et voie veineuse.* — De toutes les observations dont nous avons fait un exposé détaillé dans le chapitre de la toxicité expérimentale de l'émétine, il résulte que, pour l'animal comme pour l'homme, la *voie veineuse* et surtout la *voie rachidienne* représentent des voies d'introduction très dangereuses et sans aucun avantage pratique. L'émétine, en effet, est surtout toxique lorsqu'elle arrive brutalement dans la circulation au contact de l'endocarde et des centres nerveux. Elle disparaît très vite du sang pour se rendre dans ses trois

principaux appareils d'élimination : 1° estomac et intestin ; 2° foie ; 3° reins. Il en résulte qu'il est de beaucoup préférable de l'introduire par la voie sous-cutanée, qui diminue de moitié le taux de la toxicité massive et assure une introduction lente et continue.

Cependant, en Allemagne, sous l'influence des travaux de Baermann et Heinemann, on préfère la voie veineuse à toutes les autres. Il faut remarquer que ces auteurs ont eu de nombreux cas d'intoxication grave, et même des cas de mort. A mon avis, l'*injection intraveineuse* d'émétine doit être absolument rejetée, quelle que soit l'urgence du traitement, à cause de l'effet toxique grave de l'alcaloïde sur le myocarde et sur le bulbe. Si on désirait, par extraordinaire, utiliser cette voie, il ne faudrait jamais dépasser 0 gr. 05 dans le canal rachidien et 0 gr. 10 dans les veines, ces doses étant largement diluées dans du sérum physiologique ou du liquide céphalo-rachidien.

2° Voie musculaire. — Elle ne présente pas d'avantage marqué sur la voie sous-cutanée, car l'injection d'émétine est peu douloureuse. La posologie est la même que pour la voie sous cutanée.

3° Voie sous-cutanée. — C'est la voie de choix pour l'introduction du médicament. Depuis Roggers, l'école anglaise et, depuis Chauffard, l'école française emploient ce procédé de façon à peu près exclusive.

La solution la plus ordinairement employée, celle qui a été distribuée dans les hôpitaux militaires, est la solution à 4 pour 100 de chlorhydrate d'émétine dans l'eau distillée. On injecte de 1 à 2 cc. par jour, c'est-à-dire 0 gr. 04 ou 0 gr. 08.

Une seule injection peut suffire pour arrêter une hémoptysie ou toute autre variété d'hémorragie. Il faut des séries d'injections hypodermiques entrecoupées de périodes de repos pour faire la cure d'une dysenterie ou d'une hépatite amibienne ou de toute autre maladie infectieuse justiciable du traitement antiseptique par l'émétine. Dopter conseille d'employer chez un adulte au moins 4 centigrammes par jour pendant plusieurs jours, jusqu'après la disparition complète des phénomènes dysentériques ou infectieux.

Cette dose me paraît trop faible pour être efficace. Il faut souvent atteindre 8 centigrammes par jour pour obtenir une amélioration appréciable. Cependant, cette dose ne peut pas être continuée longtemps sans inconvénient. Nous conseillons de ne jamais l'employer pendant plus de huit jours de suite. Le repos après cette série d'injections devra atteindre au moins quinze ou vingt jours.

Dans les formes sérieuses (hépatite grave), on pourra atteindre 10 centigrammes par jour, exceptionnellement 0,15 centigrammes. Grall conseille, après avoir employé 12 à 15 centigrammes pendant quatre ou cinq jours, de redescendre ensuite à 8 et 6 centigrammes.

Le conseil de Guglielmetti est très judicieux : ne pas injecter 15 centigrammes quotidiennement pendant plus de cinq ou six jours consécutifs, ni 10 centigrammes pendant plus de huit ou dix jours, ni 5 centigrammes pendant plus de quinze ou vingt jours, en ménageant toujours de *longs* intervalles entre les séries.

L'émétine peut être donnée aux très jeunes enfants et même aux nourrissons à des doses variant de un demi centigramme à un centigramme par jour, suivant l'âge (Lesage et Bobillier). Quand la première crise aura été éteinte par une première cure d'émétine, il sera pru-

dent d'en pratiquer une seconde quinze jours après, une troisième et même une quatrième de quinze en quinze jours. Dans les cas très anciens, il est utile de reprendre ce traitement spécifique pendant quatre ou six jours par mois. L'émétine est sans action sur la dysenterie chronique, car elle ne détruit pas les amibes enkystées. L'association de germes variés (dysenteries mixtes) ou de vers intestinaux rend souvent le traitement inefficace.

4^e Voie gastrique. — Par comparaison avec la méthode d'Helvétius, remise en vigueur par Segond, qui consiste à traiter la dysenterie par l'administration de décoction d'ipéca (ipéca à la brésilienne), Roggers eut l'idée d'administrer le chlorhydrate d'émétine par la voie buccale. Son action se montra, par cette voie, bien moins rapide et bien moins manifeste que par la voie hypodermique. Il observa des nausées et des vomissements. Aussi donna-t-il l'émétine en pilules kératinisées à un demi-grain.

Cette méthode ne fut pas suivie par les cliniciens, car elle est beaucoup moins commode que l'injection hypodermique, et nous avons vu que sa toxicité est exactement la même. Cependant, ce mode d'administration a été préconisé à nouveau tout récemment (1916) par Dale, en Angleterre, pour arriver à détruire les amibes libres dans la lumière intestinale, ainsi que les kystes amibiens. L'auteur anglais s'est servi d'un nouveau composé décrit par du Mez l'année précédente, *l'iodure double de bismuth et d'émétine* (voir livre I). Dale, puis Low et Dobell constatèrent que l'iodure double d'émétine et de bismuth, ingéré sous forme de *gélules* à la dose de 0 gr. 20 par jour, pendant douze jours, guérit la majorité des porteurs d'amibes dysentériques, même lorsque le trai-

tement par les injections d'émétine a échoué. Lebœuf conseille d'utiliser les *capsules kératinisées* (3 pilules à 0 gr. 06 par jour, une à chaque repas pendant douze jours). Le traitement est pénible ; malgré l'enveloppe kératinisée des pilules, il se produit des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Ces phénomènes se produisent surtout au début et à la fin du traitement. Lebœuf conseille de respecter la diarrhée qui favorise l'élimination des parasites. C'est le traitement de choix pour la dysenterie amibienne chronique. Malgré les apparences de guérison, il faut faire des cures successives pour arriver à la stérilisation définitive des porteurs de kystes amibiens.

5^e Voie rectale. — Bourdon, Legroux, Féréol et Choupe avaient déjà montré, en 1874, l'efficacité de l'ipéca en lavement, dans le traitement de la diarrhée des phtisiques. Clarke traita avec succès la dysenterie par des lavements de décoction d'ipéca. Il était logique de tenter la thérapeutique de la dysenterie par les injections rectales de solution d'émétine.

Peu après l'introduction de l'émétine en France, alors que ce médicament jouissait déjà d'une extraordinaire faveur, Chauffard, dans une communication à la Société médicale des hôpitaux du 27 juin 1913, jeta un cri d'alarme, en se basant sur une de ses observations, et déclara que les lavements d'émétine donnaient, dans la dysenterie, de déplorables résultats et paraissaient plutôt aggraver le mal.

Chauffard, voulant détruire les kystes amibiens libres dans l'intestin d'un vieux dysentérique venu de Saïgon, essaya de compléter par la voie endorectale l'action des injections hypodermiques (le malade avait reçu 28 centigrammes en cinq jours). Deux jours

après les dernières injections, il donna un lavement de 40 centigrammes de chlorhydrate d'émétine dissous dans un litre d'eau tiède. Le résultat fut mauvais, le lavement provoqua une rechute de dysenterie, réactiva la rectocolite guérie. Il y eut, après le lavement, quatorze selles sanglantes franchement dysentériques.

Depuis cet avertissement du maître qui avait préconisé la méthode de Rogers en France, la médication par l'émétine en lavements fut complètement abandonnée. J'eus l'occasion d'utiliser ce procédé chez trois malades de mon service de dysentériques de l'hôpital n° 22 de Rodez, l'un atteint de *dysenterie aiguë* et les autres de *dysenterie chronique*. Je crois qu'il n'est pas sans intérêt de rapporter sommairement leurs observations.

OBSERVATION PREMIÈRE

Dysenterie amibienne chronique

Ch. . Jules, sergent 37° d'infanterie coloniale. Atteint de *paludisme* et de dysenterie amibienne rebelle.

Paludisme. — Première atteinte en 1913, au Congo français. Accès peu nombreux, irréguliers et espacés. Accès en France septembre 1916. En mai 1917, nouveaux accès, en Macédoine, quotidiens. Le 5 janvier 1918, recherche d'hématozoaire positive (le carnet n'indique pas la variété).

Dysenterie. — Première atteinte en février 1915, au Cameroun. Jusqu'à trente selles par jour. Sang, glaires et mucosités. Récidive en mars 1916. Six à huit selles par jour pendant trois mois. Deux autres petites crises en août et en novembre 1916. L'émétine en injection hypodermique agit bien. Rien pendant l'hiver. Récidive en mars 1917 près de Monastir. Rapatrié. Traité à Hyères.

Etat actuel. — A son entrée, 25 janvier 1918, quinze selles par jour, sanguinolentes.

En mars 1918, sept ou huit selles liquides jaunâtres, très riches en mucus. Appétit bien conservé.

Examen. — Amaigrissement peu marqué. Teint subictérique. Langue saburrale. Estomac normal. Foie et rate légèrement aug

mentés de volume. Ventre souple, pas de douleur dans la fosse iliaque droite. Le côlon descendant est contracturé, mais pas douloureux à la pression.

Poumons. — Normaux.

Cœur. — Léger souffle systolique à la pointe. P : 70.

Traitement. — A son entrée, le 26 janvier, pilules de Segond, quatre à six par jour.

Du 2 au 7 février, série de six injections hypodermiques d'émétine à 0,08 par jour. Le traitement est arrêté à ce moment-là. Pas de modifications, les selles sont aussi fréquentes (4), aussi riches en mucus.

Lavements d'émétine. — Le 22 février 1918, je tente un premier lavement d'émétine. 0,08 centigrammes de chlorhydrate d'émétine (2 ampoules du Service de santé militaire) dans 500 cc. de sérum physiologique tiède. Je place le malade en tête basse. Au bout de 2 minutes, il a une colique très vive et est obligé de rendre immédiatement son lavement. Quatre selles jaunes glaireuses dans la journée.

Le 23 février, nouveau lavement avec les mêmes doses, mais j'y ajoute VIII gouttes de laudanum, le malade est en position déclive. Le lavement est gardé. Coliques pénibles, épreintes. Six selles jaunes glaireuses, pas de sang.

Le 24 février, nouveau lavement de même composition que la veille. Le lavement est gardé, les coliques sont plus vives. Cinq selles glaireuses, petits filets de sang. Le malade se sent un peu abattu. Le traitement n'ayant pas donné de résultats immédiats et étant pénible pour le malade est abandonné. Les jours suivants et par intermittence, il n'y a plus que deux ou trois selles par jour.

OBSERVATION II

Dysenterie amibienne chronique

E... Auguste, soldat 21^e colonial. Amibiase contractée aux Dardanelles. Début par diarrhée abondante avec glaires. Le sang apparaît dans les selles durant la traversée de Gallipoli à Nice. Dix selles par jour. Repart au front français ; est évacué en mars 1916. A subi plusieurs traitements hypodermiques par l'émétine, en avril 1916.

Examen des selles à l'ambulance 9/18 de Villers-Bretonneux. — Présence d'amibes et de kystes.

A l'entrée, malade amaigri, teint ictérique. Diarrhée avec glaires épaisses, légèrement sanguinolentes, s'accompagnant de coliques dans tout le bas-ventre. Anorexie presque totale. Syndrome hyperchlorhydrique. Diarrhée intermittente. Ténésme plus ou moins violent, coïncidant bien avec l'abondance des glaires. Le malade a une selle par jour à peine moulée, avec des paquets de glaires sanguinolentes, semblables à des crachats.

Examen des selles du 18 janvier 1918. — Présence de rares kystes amibiens.

Traitement. — Sulfate de soude à dose laxative quotidienne. Pilules de Segond. Aucun résultat.

Lavement d'émétine. — Le 12 février, je prescris un lavement d'émétine : 0,18 centigrammes de chlorhydrate d'émétine dans 500 cc de sérum physiologique tiède. Expulsion du lavement au bout de dix minutes. Coliques vives dans la journée. Ténésme. Le soir, une selle pâteuse avec une quantité de sang assez abondante.

Le 13 février, nouveau lavement aux mêmes doses, avec adjonction de V gouttes de laudanum. Le lavement est gardé, coliques vives, le malade a quatre selles liquides dans la journée, jaunâtres, avec quelques glaires, le tout mêlé à une sérosité lavure de chair très abondante.

Le 14 février, le malade réclame la suppression du traitement. On donne à la place un lavement de sérum physiologique laudanisé qui est bien toléré.

Le malade est traité ultérieurement par des cures d'émétine en série, six piqûres quotidiennes à 0,08 avec repos de quinze jours. En juin 1918, il avait toujours des kystes dans ses selles.

OBSERVATION III

Dysenterie amibienne aiguë

D... Arthur, 9^e artillerie de campagne. Dysenterie amibienne contractée au front français. Evacué le 15 décembre 1917 sur l'hôpital militaire de Saint-Dizier, passe par l'hôpital mixte de Cette. Arrive le 26 février 1918 à l'hôpital n° 22, à Rodez.

Début. — A la côte 304, en août 1917. Pas d'étiologie précise, pas de camarades diarrhéiques. Diarrhée abondante, débutant la nuit, ensuite selles sanglantes nombreuses avec « graisse », jus

qu'à quinze selles par jour, coliques violentes, ténesme, anoréxie totale. Fièvre 37°5 à 38 degrés. Depuis octobre 1917, les selles ont été diarrhéiques et sanglantes, pas un seul jour de constipation depuis cette époque.

Etat actuel, 27 février 1918. — Quatre à cinq selles par vingt-quatre heures, pâteuses, avec glaires, lavure de chair et sang coagulé. Coliques vagues pendant la journée. Sensation de torsion intestinale et de distension abdominale. Appétit bon, digestions normales, supporte un régime varié.

Examen des selles, 28 février. — Une selle de sang pur, 100 cc. environ, bien homogénéisé avec du mucus qui donne au sang coagulé un aspect vernissé. Présence d'*entamoeba histolytica* vivantes extrêmement nombreuses.

1^{er} mars. — Je prescris un lavement d'émétine à 0,08 centigrammes de chlorhydrate d'émétine dans un litre de sérum physiologique tiède additionné de X gouttes de laudanum. Le lavement est gardé. Coliques vives, ténesme. Dans la journée, huit selles lavure de chair, pas de matières fécales appréciables, toutes les selles sont rouges, c'est presque du sang pur. Le malade est pâle et froid, 36°4 axillaire, il se plaint de fatigue intense. Le traitement n'est pas renouvelé.

2 mars. — Six selles lavure de chair avec glaires.

3 mars. — Encore six selles lavure de chair, l'état général est précaire, le malade est très pâle.

J'injecte 0,08 centigrammes d'émétine hypodermique, le soir même.

4 mars. — Encore 0,08 hypodermique. Trois selles liquides, moins rouges, ayant un aspect plus fécaloïde.

5 mars. — 0,08 hypodermique, trois selles un peu pâteuses avec glaires. J'ai continué jusqu'au 10 mars à faire 0,08 centigrammes d'émétine. Le traitement a été bien supporté. Le 11 mars, *examen microscopique* : on trouvait encore de rares amibes libres, mais pas de kystes. Le malade se déclarait satisfait et se considérait comme guéri. Deux selles moulées par jour.

En somme, par l'observation attentive des trois cas de dysenterie amibienne ci-dessus décrits et traités par des lavements d'émétine, j'ai pu faire les constatations sui-

vantes (qui confirment et étendent les conclusions données par Chauffard à propos d'un cas semblablement traité) :

1° Dans deux cas d'amibiase chronique, aggravation des phénomènes diarrhéiques, de la quantité de sang contenu dans les selles, avec augmentation des douleurs, mais sans obtenir la disparition des kystes d'entamoeba ;

2° Dans un cas d'amibiase aiguë, aggravation très impressionnante de la diarrhée sanglante, qui a obligé à interrompre le traitement dès le premier essai.

Ces constatations m'autorisent à contre-indiquer absolument les lavements d'émétine dans le traitement de la dysenterie amibienne.

Une remarque intéressante à faire, c'est que l'expérience de Maurel sur la membrane interdigitale de grenouille congestionnée se trouve confirmée en clinique humaine par ma troisième observation. Les troubles hémorragiques causés par l'action irritante locale de l'émétine sur la muqueuse rectale (déjà pathologiquement congestionnée) ont été améliorés et même guéris par l'action hémostatique générale du même médicament. Cet exemple fait mieux saisir que tout autre combien les effets thérapeutiques de l'émétine peuvent différer suivant la voie d'introduction.

Comme conclusion générale (de cette troisième partie), nous dirons que la seule *voie de sécurité* pour le traitement par le chlorhydrate d'émétine est l'introduction par la voie sous-cutanée à la dose quotidienne maxima de 0 gr. 08 pendant huit jours au plus. Lorsqu'on veut employer la méthode des cures en série, un repos de quinze ou vingt jours entre les séries s'impose pour assurer l'élimination du médicament qui est toujours très lente.

BIBLIOGRAPHIE CLINIQUE

- BAERMANN et HEINEMANN. — Münch. med. Wochens, 1913, pp. 1132 et 1210.
- BOBILIER. — Dysenterie amibienne de tout petit enfant. Thèse de Paris, 1913, n° 26, avec Lesage (Pédiatrie pratique, 15 novembre 1913, p. 567.)
- CARLES. — Dysenterie annibienne chronique. (Paris-Médical, 7 décembre 1918, p. 464.)
- CHAUFFARD. — C. R. Acad. de médecine, 23 février 1913.
— Société médicale des hôp. de Paris. Années 1913 et 1914.
- DALE. — The Lancet, 29 juillet 1916, vol. CXCI, p. 183.
- DUPONT et TROISIER. — Soc. méd. hôp. Paris, 27 nov. 1914.
- EDHEM. — Soc. méd. hôp., 11 avril 1913.
- FLANDIN et DUMAS. — Abscess du foie. (Société méd. hôp. Paris, 7 mars 1913.)
- FLANDIN et JOLTRAIN. — Traitement des hémoptysies. (Soc. méd. hôp. de Paris, avril et juillet 1913.)
- LABBÉ. — Trait. des porteurs d'amibes. (Paris-Médical, 7 décembre 1918.)
- LAGANE. — Presse Médicale, 20 juin 1914, n° 49, p. 465.
- LEBOEUF. — Presse Médicale, 9 juillet 1917, n° 38.
- LEVY and BOWNTREE. — Arch. of Intern. Médecine 1916, 17, p. 420.
- LOW and DOBELL. — The Lancet, 19 août 1916, vol. CXCI, p. 319 ;
British med. J., 4 novembre 1916, p. 613.
- LYONS. — Amer Journ. med. sciences, 1913, 150-97.
- MATTEI. — Paris-Médical, 13 oct. 1917, n° 41, p. 295
- MATTEI et RIBON. — C. R. Société Biologie, 10 nov. 1917.
- MERY et MILLION. — C. R. Société Biologie, 1917, p. 592.
- MORIN. — L'émétine dans la dysenterie. (Thèse Bordeaux, n° 51, 22 décembre 1913.

- MURPHY and JOHNSON. — The military Surgeon, 1911, 40 58. Journ. of Amer. Med. Ass., 1917, 313.
- RAMOND. — Traitement des bronchites. (Soc. méd. hôpitaux, 13 mars 1914.)
- RAVAUT. — Syphilis, Paludisme, Amibiase. Collection Horizon, Masson, 1918.
- RENON. — Traitement de la pneumonie. (Soc. méd. hôp., 6 mars 1914.)
- ROGERS. — The Lancet, 19 oct. 1912, p. 1062 ; Thérapeutique Gazette, 15 décembre 1912, p. 837.
- Indian Med. Gazette. Calcutta, 1912, p. 421 ; British med. J., 1912, trois articles.
- TRIBONDEAU et ROUX. — Bull. Soc. path. exotique, 11 juin 1913.
- VALASSOPOULO. — C. R. Soc. méd. hôp., 27 nov. 1914.
- VEDDER. — Tropical diseases Bulletin 1912, t. I, p. 175.

Vu et permis d'imprimer,
Montpellier, le 15 mars 1919.

Pour le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
S. DAUTHEVILLE.

Vu et approuvé,
Montpellier, le 13 mars 1919.

Le Doyen,

MAIRET.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	VII
HISTORIQUE	11
 LIVRE PREMIER. — Etude chimique	 19
A) CHIMIE GÉNÉRALE. — <i>La poudre d'ipéca</i>	19
<i>Les alcaloïdes de l'ipéca</i>	23
I. Extraction et isolement des alcaloïdes	23
II. Propriétés physiques et chimiques des alcaloïdes ..	25
III. Constitution moléculaire des alcaloïdes	31
IV. Relation entre les alcaloïdes	32
V. Identification des alcaloïdes	33
B) CHIMIE BIOLOGIQUE. — I. Recherches de l'émétine dans l'urine ..	35
II. Recherches de l'émétine dans les tissus	40
III. Caractères physiques et chimiques du chlorhydrate d'émétine utilisable en thérapeutique	41
IV. Stérilisation du chlorhydrate d'émétine	45
V. Autres sels d'émétine utilisés en thérapeutique ...	47
Bibliographie chimique	49
 LIVRE DEUXIÈME. — Etude expérimentale	 51
PREMIÈRE PARTIE. — Toxicité expérimentale de l'émétine . . .	53

	Pages
<i>Chapitre premier.</i> — Recherches sur la toxicité immédiate . .	53
<i>Chapitre II.</i> — Etude de la toxicité.....	59
I. Toxicité massive.....	59
II. Toxicité différée.....	74
III. Toxicité accumulative.....	79
<i>Chapitre III.</i> — Ordre de sensibilité et de toxicité.....	82
DEUXIÈME PARTIE. — I. Lésions anatomiques Toxicologie . . .	85
II Voie d'élimination.....	87
III. Antidotes de l'émétine.....	89
Bibliographie expérimentale	92
 LIVRE TROISIÈME. — Etude clinique.....	 95
PREMIÈRE PARTIE. — Toxicité de l'émétine pour l'homme.....	97
I Toxicité massive.....	98
II. Toxicité différée.....	101
III. Toxicité accumulative.....	101
DEUXIÈME PARTIE. — Action de l'émétine sur les principaux appareils de l'organisme humain.....	 165
I. Action sur le système nerveux.....	105
II. Action sur le système circulatoire.....	110
III. Action sur le système respiratoire.....	115
IV. Action sur le système digestif	116
V. Action sur les muscles.....	118
VI. Action sur les sécrétions.....	119
VII. Lésions anatomiques.....	123
VIII. Voies d'élimination	123
IX. Signes précurseurs de l'intoxication.....	125
TROISIÈME PARTIE. — <i>Chapitre premier.</i> — Applications théra- peutiques	 127
I. Action décongestive	129
II. Action hémostatique.	130
III. Action vomitive et purgative	132

	Pages
IV. Action cholagogue.....	133
V. Action abortive.....	134
VI. Action myotique.....	136
VII. Action antithermique.....	138
VIII. Action contro-stimulante et anesthésique.....	139
IX. Action topique.....	139
X. Action antiseptique.....	139
<i>Chapitre II. — Posologie et voies d'administration.....</i>	<i>146</i>
I. Précautions préventives.....	146
II. Voies d'administration.....	147
Bibliographie clinique.....	157

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
